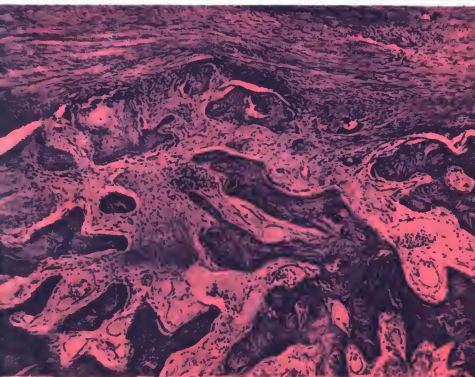


Л.В.Полежаев

Регенерация путем индукции



С.1705520



Л. В. Полежаев

М

Регенерация путем индукции



Регенерация путем индукции. Л. В. ПОЛЕЖАЕВ. М. «Медицина», 1977, 184 с., ил.

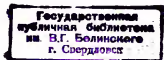
В монографии обобщены результаты экспериментальных исследований автора и других биологов, которые позволили установить новый способ или механизм регенерации — регенерацию путем индукции у млекопитающих. Таким образом, к ранее известным способам или механизмам регенерации: морфаллаксису и эпиморфозу (Т. Морган, 1901), а также к явлению «регенерационной гипертрофии» оказалось возможным прибавить еще один, ранее неизвестный. Было установлено, что регенерация органов и тканей у взрослых млекопитающих может основываться не только на росте и реорганизации, но и на индукции, подобной эмбриональной индукции.

В фактической части книги изложены данные, полученные при экспериментальном изучении регенерации костей свода черепа, тканей зуба и мышцы сердца у млекопитающих. В нее входит ряд совершенно новых данных, полученных за последние годы с помощью методов автордиографии и диффузионных камер. Вообще в исследовании применялись методы экспериментальной морфологии, гистологии, хирургии и цитологии. Показано, что при экспериментальном вызывании регенерации некоторых органов, не регенерирующих при обычных условиях их повреждения у млекопитающих, можно установить индуцирующие факторы, их природу, клеточные источники реагирующего материала, его свойства, а также условия индукции.

Монография представляет интерес для учения о регенерации, экспериментальной морфологии, эмбриологии, гистологии, цитологии и патологической анатомии.

В книге 82 рис., библиография — 326 названий.

For Summary See page 184



II 50500—272
039(01)—77 63—77



c. 1707520

Предисловие

Явление регенерации путем индукции было обнаружено нами в опытах по восстановлению утраченной регенерационной способности костей свода черепа у некоторых видов взрослых млекопитающих (крысы, мыши и собаки) (Л. В. Полежаев, 1957; Л. В. Полежаев и др., 1957). Далее вопрос разрабатывался экспериментально на том же объекте в опытах на собаках, крысах и кроликах и были получены доказательства, подтверждающие наличие этого явления и показывающие его особенности (А. И. Матвеева, 1958, 1962; В. И. Канторова, 1968, 1972, 1973, 1975; Л. В. Полежаев, 1964, 1966, 1968, 1971, и др.). Вскоре в других опытах по регенерации обычно нерегенерирующих тканей у млекопитающих мы убедились в том, что этот феномен не уникален, а встречается также при восстановлении тканей зуба у собак (Л. В. Полежаев и др., 1958; Л. В. Полежаев, 1962) и мышцы сердца у кроликов (Л. В. Полежаев, 1962). Полученные данные побудили нас провести серию специальных исследований, расширяющих и углубляющих вопрос о механизме или способе осуществления этого явления.

Ранее в учении о регенерации различали только два способа регенерации органов и тканей у животных: морфаллаксис и эпиморфоз (Morgan, 1901). Правда, давно была известна так называемая вольфовская регенерация хвосталика у тритонов (Colucci, 1891; Wolff, 1895), но этот феномен был уникальным, встречался только у тритонов и никем не рассматривался как особый способ (механизм) регенерации у животных наряду с морфаллаксисом и эпиморфозом. Исходя из этого, обнаруженное нами явление, причем при регенерации тканей у млекопитающих, оказалось неожиданным для нас. Однако позднее выяснилось,

что оно может быть показано также при регенерации различных органов и тканей у других объектов. Так, Г. В. Лопашов и А. А. Сологуб (1970) в специальных опытах установили регенерацию путем индукции обычно нерегенерирующей сетчатки у взрослых лягушек. Как будет показано, это явление можно также обнаружить и в некоторых других процессах регенерации.

Установленное явление регенерации путем индукции оказалось достаточно широко распространенным среди животных, а его экспериментальный анализ теоретически интересным. Более того, было выяснено, что знание данного явления имеет также практическое значение, так как позволяет управлять процессами регенерации тканей некоторых органов у млекопитающих и человека. В связи со сказанным возникла мысль обобщить все имеющиеся в настоящее время данные о явлении регенерации путем индукции, установить его общее значение, определить его место в учении о регенерации и установить его связь с некоторыми другими общебиологическими явлениями, прежде всего с индукцией и метаморфозом. Настоящая монография и посвящена рассмотрению этих вопросов.

Введение

Впервые представление об основных способах, или механизмах, регенерации ясно и четко сформулировал Morgan (1901). Обобщая большой материал, полученный в биологическом исследовании регенерации в опытах на низших и высших животных, включая млекопитающих, Morgan выделил два основных способа регенерации: морфаллаксис и эпиморфоз. Под морфаллаксисом он понимал преобразование, или реорганизацию, части тела в целый организм, которое происходит в основном без клеточного размножения. Морфаллаксис наблюдается у гидр, планарий, инфузорий. К этой же категории явлений Morgan относил образование целого организма из его части у зародышей, например образование целой личинки лягушки или морского ежа из одного бластомера после удаления или умерщвления второго. Под эпиморфозом Morgan понимал регенерацию, идущую от раневой поверхности органа или ткани, при которой происходит новообразование ткани как наружных, так и внутренних органов. Примеры эпиморфоза: регенерация конечности от раневой поверхности и тритона, части тела у дождевого червя или скелетной мышцы у млекопитающих. При эпиморфозе происходит размножение клеток.

Morgan подчеркивал, что морфаллаксис и эпиморфоз— это резко отграниченные друг от друга явления, которые могут комбинироваться одно с другим и встречаться у одного и того же организма, например у планарий.

Описывая морфаллаксис и эпиморфоз, Morgan подчеркивал различие между регенерацией и гипертрофией. При регенерации происходит восстановление утраченной части от раневой поверхности или восстановление целого организма из его части. При гипертрофии наблюдается восстановление массы органа без новообразования недостающей части на раневой поверхности, которая гладко заживает, рубцуется. Так происходит после резекции гипертрофии печени, почки или селезенки у собаки и других млекопитающих. При гипертрофии печени митозы обнаруживаются только в первые дни после резекции, причем они одинаково

диффузно распространены как на раневой поверхности, так и в отдалении от нее. Увеличение объема органа при гипертрофии идет в основном за счет гипертрофии клеток, составляющих ткани внутренних паренхиматозных органов без новообразования структур. Вместе с В. В. Подвысоцким (1887) и Ribbert (1897) Morgan отмечал, что регенерация и гипертрофия — антагонистичные процессы. Там, где происходит регенерация, отсутствует гипертрофия. Когда имеет место гипертрофия, регенерации нет. Этого мнения придерживаются очень многие патологоанатомы и биологи. В этой связи нельзя не согласиться со словами Weissmann (1902), который писал о последствиях резекции почек или печени: «Это есть лишь гипертрофия оставшейся на месте части, но никак не регенерация в морфологическом смысле и не сравнима с новообразованием отрезанной ноги у саламандры или головы у червя, рост которых не простое разрастание сохранившейся культи, но новое формообразование»¹.

Антагонистичность регенерации и гипертрофии признавали и позднее (И. Ф. Пожариский, 1910; А. И. Абрикосов, 1947; И. В. Давыдовский, 1969; А. А. Войткевич, 1966; Л. В. Полежаев, 1968б, и др.).

Однако наряду с этим существует и другое мнение. Так, М. А. Воронцова (1949, 1953), М. А. Воронцова и Л. Д. Лиознер (1955, 1957) и Л. Д. Лиознер (1960, 1962, 1975) под регенерацией понимают процессы восстановления вообще и подразделяют их на разные формы к которым относят и гипертрофию органов после удаления их частей.

Для понимания сущности и закономерностей регенерации необходимо ясно определить ее содержание и отграничить от некоторых других, смежных явлений. Вместе с большинством советских и зарубежных исследователей мы под репаративной регенерацией понимаем восстановление утраченной части тела — органа, ткани, клетки, части клетки, а не восстановление ее массы или размера безотносительно к ее структуре, как это имеет место при гипертрофии после резекции паренхиматозного органа, например печени. При регенерации путем морфаллаксиса из небольшого отрезка столона гидры может регенерировать целое маленькое животное, причем без клеточного размножения,

¹ Weissmann. Vorträge über Descendenztheorie. Bd. II. Jena, 1902, S. 14.

как это подтверждает электронно-микроскопическое исследование Hayniss и Burnett (1963). При гипертрофии же печени ее структура не восстанавливается, а масса увеличивается и может приблизиться к норме. Имеется ряд качественно различных форм самовоспроизведения живого: половое и бесполое (деление, почкование, спорообразование) размножение, эмбриогенез, рост, физиологическая и репаративная регенерация, гипертрофия, гиперплазия, образование доброкачественных и злокачественных опухолей, возникновение тератомы и др. Каждая из них подчиняется своей специфической закономерности и не сводится к другой. Нас в настоящей монографии интересует только одна из упомянутых форм самовоспроизведения — репаративная регенерация и основные ее способы или механизмы.

Следует отметить, что мы не относим к регенерации химическое обновление (обмен веществ) и обновление оргanelл, которые Д. С. Саркисов (1970) называет «внутриклеточной регенерацией». Эти виды обновления, как и обновление электронов и квантов, реально существуют, но имеют универсальное значение, встречаются во всех явлениях жизни и во всех формах самовоспроизведения, а не только при регенерации. Это обновление происходит не самостоятельно, а только при наличии клетки, являющейся последней самостоятельно самовоспроизводящейся единицей живого. Нельзя не согласиться с Г. Селье (1972), который пишет: «Чем ближе мы подходим к расщеплению обломков на субъединицы субъединиц, тем неудержимее эти обглоданные до предела кусочки переходят в разряд артефактов — воистину пепла жизни»¹.

Одновременно с биологическим исследованием по регенерации, впервые обобщенным в монографии Morgan (1901), была опубликована книга Marchand (1901), в которой собраны материалы, касающиеся регенерации тканей и заживления ран, главным образом у млекопитающих и человека. В этих в основном медицинского характера данных, естественно, не было терминов «морфаллаксис» и «эпиморфоз». С тех пор вплоть до настоящего времени биологи и медики применяют различную терминологию, поскольку биологическое и медицинское направления исследования по регенерации имели дело с разными объектами, ставили каждое свои особые задачи и развивались независимо друг от друга. Однако по существу все явления регенерации тка-

¹ Г. Селье. На уровне целого организма. М. «Мир», 1972, с. 8.

ней (эпителиальной, мышечной, нервной, соединительной) при заживлении ран или костных переломов относятся к типу эпиморфоза. Ткани детерминированы, специфичны, при повреждении отрастают от краев раны и каждая образует себе подобную: эпителий — эпителий, нерв — нерв, мышца — мышца и т. д.

Помимо морфаллаксиса и эпиморфоза, как мы уже отмечали, было известно еще одно уникальное явление — регенерация хрусталика из верхнего края радужной оболочки глаза у взрослых тритонов (Colucci, 1891; Wolff, 1895). После удаления хрусталика верхний край радужной оболочки утолщается, клетки ее денигментируются, утолщение увеличивается в размере, отшнуровывается и превращается в хрусталик. При этом последний возникает не из эктодермального эпителия, как бывает в эмбриогенезе позвоночных, а путем метаплазии из нервной ткани радужной оболочки. Вольфовская регенерация хрусталика очень подробно изучена во многих сотнях работ и вошла в ряд специальных сводок (Г. В. Лопашов, 1960; О. Г. Строева, 1971; Mangold, 1931, и др.). После открытия Spemann (1901) индукции хрусталика из эктодермального эпителия было твердо установлено, что при вольфовской регенерации хрусталик индуцируется сетчаткой глаза (Spemann, 1936). Еще раз следует подчеркнуть, что это давно и хорошо известное эмбриологам и гистологам уникальное явление вольфовской регенерации хрусталика у тритонов ни в одной из сводок и монографий никем не рассматривалось наряду с морфаллаксисом и эпиморфозом как особый способ, или механизм, регенерации, распространенный среди животных (В. М. Шимкевич, 1923; В. И. Астрахан, 1929; М. М. Завадовский, 1931; Ю. А. Филипченко, 1932; Н. В. Насонов, 1941; Л. В. Полежаев, 1945, 1947, 1948, 1956; А. Н. Студитский, 1948, 1954, 1959; М. А. Воронцова, 1949, 1953; М. А. Воронцова, Л. Д. Лиознер, 1955, 1957; Л. Д. Лиознер, 1960, 1962; Morgan, 1901; Marchand, 1901; Weissmann, 1902; Przibram, 1909; Goldzieher, Makai, 1913; Korschelt, 1927; Weiss, 1930, 1939; Abeloos, 1932; J. Needham, 1942; A. Needham, 1952, 1960; Rose, 1964, 1970; Kiortsis, Trampusch, 1965; Schmidt; 1968; Thornton, 1968; Schmidt, 1968; Hay, 1969; Goss, 1969).

Вольфовская регенерация хрусталика — это своеобразное сочетание регенерации и индукции. Она является регенерацией потому, что происходит восстановление утраченной части — хрусталика, и одновременно она основана на индук-

ции сетчаткой. Если сравнить три указанных выше способа, или механизма, регенерации, то окажется, что они различаются по существу лежащих в их основе процессов. Морфаллакسيس основан на реорганизации клеток и тканей, эпиморфоз — на росте и размножении их, регенерация путем индукции — на индукции, хотя до известной степени эти явления могут сочетаться одно с другим.

М. А. Воронцова (1953) для обозначения гипертрофии печени и других внутренних, паренхиматозных органов после резекции их участков предложила термин «регенерационная гипертрофия», и в дальнейшем М. А. Воронцова и Л. Д. Лиюэпер (1955, 1957), Л. Д. Лиюэпер (1960, 1962, 1972) и их сотрудники стали широко его применять. Л. Д. Лиюэпер (1962, 1972) стал рассматривать гипертрофию как особый способ регенерации, который следует поставить в один ряд с морфаллаксисом и эпиморфозом. Основанием для отнесения «регенерационной гипертрофии» к регенерации, как указывает автор, является то, что на орган наносится рана.

Оставляя в стороне спорный вопрос о том, можно ли отнести к регенерации «регенерационную гипертрофию», определенно то, что это явление не тождественно ни морфаллаксису, ни эпиморфозу и не основано на индукции.

В результате исследований, о которых будет сказано ниже, нами было установлено новое, ранее неизвестное явление, способ, или механизм, регенерации путем индукции тканей некоторых органов у млекопитающих, подобный эмбриональной индукции. Как известно, последняя была открыта в процессах эмбриогенеза у амфибий (Spemann, 1901, 1936; Д. П. Филатов, 1916, и др.) и представляет собой такой процесс формообразования, который вызывается или индуцируется в одной части зародыша под влиянием другой его части при наличии известных внешних и внутренних условий. Различаются: индуктор; реагирующий или компетентный материал; условия и процесс индукции. Примеры: индукция хрусталика из эпидермиса под влиянием глазного зачатка; индукция хрящевой капсулы из мезенхимы под влиянием слухового пузырька; индукция нервной пластинки из эктодермы гастрюлы под влиянием инвагинирующей хордомезодермы (первичного организатора) у амфибий. Без индуктора формообразования не происходит. Индуцирующий фактор имеет химическую природу (Holtfreter, 1933; Spemann, 1936). При регенерации путем индукции процесс новообразования регенерирующей

ткани также индуцируется в известном реагирующем клеточном материале под влиянием некоторого индуцирующего фактора при наличии известных условий.

В основе регенерации путем индукции лежит не рост детерминированных тканей, как при эпиморфозе, не реорганизация, как при морфаллаксисе, не разрастание массы или объема количественно изменяющейся ткани, как при гипертрофии, а индукция, приводящая к качественно новому формообразованию.

Явление регенерации путем индукции у млекопитающих было обнаружено нами в ходе разработки проблемы утраты и восстановления регенерационной способности органов и тканей у животных (Л. В. Полежаев, 1933, 1936е, 1948, 1968). Эту проблему мы начали разрабатывать на примере утраты и восстановления регенерационной способности конечностей у бесхвостых амфибий (Л. В. Полежаев, 1933, 1948). В результате этой работы нами, а затем другими исследователями была установлена возможность получения регенерации обычно нерегенерирующих конечностей у головастиков поздних стадий метаморфоза и у взрослых лягушек, ящериц, новорожденных крысят и опоссумов (Л. В. Полежаев, 1972в). Была установлена ранее неизвестная закономерность: утрата регенерационной способности конечностей в онто- и филогенезе позвоночных зависит от уменьшения способности к разрушению и дедифференцировке основных, мезодермального происхождения тканей этих органов, усиление разрушения и дедифференцировки тканей приводит к восстановлению регенерационной способности конечностей. Мы предположили, что установленная закономерность имеет общий характер, т. е. имеет значение не только для конечностей, но и для некоторых других органов и тканей у млекопитающих. Это побудило нас провести ряд исследований, в частности по регенерации обычно нерегенерирующих костей свода черепа, ткани зуба и мышцы сердца у млекопитающих. Исследование было новым и позволило установить новый, ранее неизвестный способ, или механизм, регенерации — регенерацию путем индукции.

Регенерация путем индукции костей черепа

Исходные предпосылки исследования

Изучением регенерации костей свода черепа у млекопитающих мы начали заниматься в связи с предложением Института нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко АМН СССР. Дело в том, что плоские кости свода черепа в противоположность длинным трубчатым костям у человека после повреждения не регенерируют и области дефекта закрываются только рубцом. Трубчатые кости регенерируют от надкостницы. Кости черепа обладают надкостницей и твердой мозговой оболочкой, но, несмотря на их присутствие, регенерировать не могут. Между тем операций по удалению участков костей свода черепа хирургам приходится делать довольно много: по поводу механических, бытовых и военных травм черепа, удаления доброкачественных и злокачественных опухолей мозга и мозговых оболочек, остеомиелита, эхинококка мозга, туберкулеза кости и др. Обширный рубец в области черепа не защищает мозг от случайных повреждений головы и наличие его ведет к ряду функциональных и органических расстройств. Все это вызывает необходимость разработки методов замещения дефектов черепа.

В хирургии были известны два основных метода замещения костных дефектов черепа: старые биологические и небиологические, аллопластические. Первые сводятся к ауто-, алло- и ксенотрансплантации в области дефекта кусков развитых костей или хряща, вторые — к пересадке пластинок, сделанных из неживого материала: слоновой кости, рога, полиметилметакрилата, тантала и др. Оба вида методов позволяют быстро и надежно защитить мозг от механических повреждений. Однако оба они имеют известные недостатки. При применении старых биологических методов часто с течением времени трансплантированные куски кости рассасывались и дефекты возникали снова. Метод

аллопластики небиологичен. Нахождение чужеродного материала среди живых здоровых тканей не безразлично для больного. Сказанное делает ясной необходимость дальнейших поисков новых биологических методов замещения костных дефектов черепа у человека.

Мы взяли за разработку метода замещения дефектов черепа регенерирующей костью потому, что, как уже отмечалось, длительное время занимались изучением проблемы утраты и восстановления регенерационной способности конечностей у бесхвостых амфибий. Нам удалось различными методами вызвать регенерацию обычно не регенерирующих конечностей у головастиков поздних стадий метаморфоза и у взрослых лягушек и жерлянок (Л. В. Полежаев, 1948). Отсюда была сформулирована закономерность утраты и восстановления регенерационной способности конечностей у позвоночных, а это позволило предположить, что, исходя из данной закономерности, можно попытаться экспериментально восстановить утраченную регенерационную способность тканей некоторых других органов у млекопитающих, в частности костей свода черепа.

Новый биологический подход принципиально отличался от старого биологического подхода. Мы не стремились сразу быстро и надежно закрыть область дефекта черепа твердой развитой костью, а хотели вызвать регенерацию обычно не регенерирующей кости черепа. Несколько проигрывая во времени в начале процесса, можно было выиграть в конечном счете, так как новообразованная кость должна была хорошо васкуляризироваться и, не будучи антигеном, не должна была вызывать иммунной реакции, рассасываться и отторгаться.

В ходе нашего исследования мы предложили четыре новых биологических метода замещения дефектов черепа у крыс, мышей, собак и человека регенерирующей костью, которые достаточно подробно изложены в монографиях А. И. Матвеевой (1962) и Л. В. Полежаева (1968а, 1972b):

Аллотрансплантация эмбриональных закладок черепа

В область дефекта черепа у мышей, крыс и собак на твердую мозговую оболочку пересаживали соответствующего размера кости черепа эмбрионов, полученные от животных того же вида. Трансплантаты распадались и побуждали местные ткани к новообразованию кости (Л. В.

Полежаев, 1951, 1956, 1957; Н. Ф. Баракина и др., 1952; Г. И. Гинцбург, 1952, 1954). Этот метод дал положительный результат в клинике у человека (А. Н. Окулова, 1955).

Сдвигание обломка черепной кости

Было обращено внимание на то, что на краях кости в области костного дефекта черепа имеются признаки костеобразования, и предположили, что оно обусловлено действием продуктов распада кости на местные клетки соединительной ткани. Для усиления действия продуктов распада кости на всю область дефекта от края кости черепа у мышей и собак отрезали узкую полоску и этот обломок кости передвигали по дну области дефекта через 3, 4 и 7 дней после операции. В результате вся область дефекта заполнялась новообразованной костью (Л. В. Полежаев, 1956, 1957).

Направленное изменение обмена веществ

После удаления куска черепной кости у крыс, собак и овец животные получали витамины D и A и молочнокислый кальций. Избыток известковых солей и витаминов, способствующих удержанию их в тканях, приводил к полному новообразованию кости в области дефекта черепа (И. Г. Рогаль, 1952, 1955, 1957).

Помимо указанных трех методов, был предложен еще один, оказавшийся наиболее простым и эффективным, — метод деструкции, о котором более подробно будет сказано ниже и при разработке которого и было впервые обнаружено явление регенерации путем индукции у млекопитающих.

Метод деструкции

Метод деструкции состоит в сильном разрушении ткани без ее умерщвления и в использовании ее для получения регенерации такой же ткани. Основная идея применения этого метода для вызывания регенерации кости черепа у собак и некоторых других видов млекопитающих вытекает из нашего положения, что всякий процесс репаративной регенерации определяется разрушением и дедифференцировкой ткани и что резкое усиление этих явлений может привести к восстановлению утраченной регенерационной способности органов и тканей у животных.

Кости черепа очень плотны и тверды. После удаления их участков края кости очень слабо разрушаются и регенерации от краев кости не происходит. Сильно разрушая кость до состояния опилок и помещая их в область дефекта на твердую мозговую оболочку, мы стремились создать первое необходимое условие регенерации, отсутствующее при обычных условиях удаления кости черепа у взрослых людей или у собак,— разрушение.

В постановке данного опыта мы руководствовались следующими тремя предпосылками: 1) после удаления кусков кости из свода черепа у взрослых мышей, крыс и собак, хотя регенерации кости не происходит, все же у края кости наблюдаются некоторые признаки костеобразования. Вероятно, они связаны с наличием продуктов распада кости и их можно усилить; 2) разрушение и дедифференцировка тканей являются необходимым условием для регенерации конечностей у бесхвостных амфибий и других позвоночных и, вероятно, ряда других органов у животных (Л. В. Полежаев, 1933, 1948); 3) деструкция основных мезодермального происхождения тканей конечностей у аксолотлей не препятствует регенерации этих органов (Л. В. Полежаев, 1934а).

Впервые мы применили метод деструкции для получения регенерации не регенерирующих при обычных условиях повреждения костей свода черепа у взрослых мышей и крыс, а затем у собак (Л. В. Полежаев, 1957; Л. В. Полежаев и др., 1957). В опытах на мышах кости черепа мелко измельчали до состояния опилок на специально приготовленной режущей мельнице и аллотрансплантировали в области дефекта теменной кости на твердую мозговую оболочку. Затем рану зашивали. Операции проводили в условиях строгой асептики. В первые дни после операции животные получали пенициллин. Костные опилки растворялись, и в области дефекта черепа возникали островки новообразованной костной ткани, которые постепенно сливались друг с другом и с краями старой кости и полностью закрывали область дефекта (рис. 1 и 2). В опытах на собаках костные опилки получали при высверливании теменной кости фрезой коловорота и аутоотрансплантировали на твердую мозговую оболочку в область дефекта свода черепа размером 25×40 мм.

В результате во всех случаях через год после операции область дефекта была заполнена новообразованной костью,

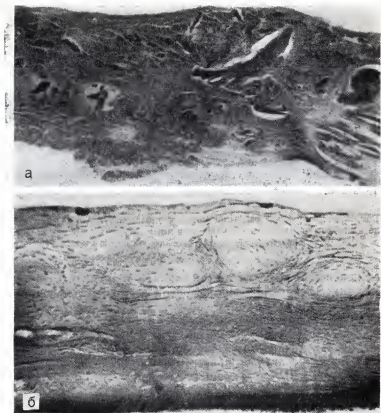


Рис. 1. Регенерация теменной кости у мышей после аллотрансплантации костных опилок в область дефекта черепа.

а — 10 дней после операции; б — 80 дней после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 8$.

В контроле при удалении кусков теменной кости такого же размера, как и в опыте, в зоне дефекта всегда возникал только соединительнотканый рубец. Кость не регенерировала.

Описанные результаты опыта показали, что с помощью метода деструкции в 100% случаев можно вызвать регенерацию при обычных условиях не регенерирующей кости свода черепа у взрослых мышей, крыс и собак и что регенерация идет необычным способом: не путем отрастания

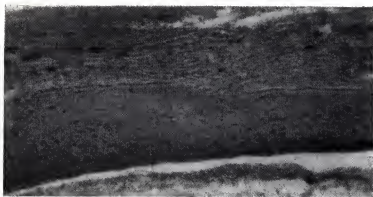


Рис. 2. Регенерация теменной кости у крысы спустя 150 дней после аллотрансплантации костных опилок в область дефекта черепа. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 8$.

от краев старой кости и не из тканей трансплантата, а из местных клеток молодой, незрелой соединительной ткани реципиента под влиянием каких-то веществ, выделяющихся из растворяющихся частиц костных опилок, пересеженных в область дефекта черепа. Эти данные были новыми, но так как механизм регенерации оставался не совсем ясным, то потребовалось провести новые исследования.

Метод деструкции в эксперименте и клинике

Метод деструкции с разными целями применялся как в биологии, так и в медицине. В биологии впервые его применили в опытах по регенерации у низших беспозвоночных. Было установлено, что при протирании губок сквозь сито из диссоциированных клеток могут образоваться новые губки (Wilson, 1907; Müller, 1911, и др.). После растирания между стеклами верхней губы бластопора из ее диссоциированных клеток могут возникнуть закладки хордомезодермы (Spemann, 1931). Если растереть между стеклами глазной зачаток аксолотля и диссоциированные клетки пересадить под эпителий бока тела личинки, то эти клетки могут образовать глазные зачатки (Л. В. Полежаев, 1936). Эти данные были подтверждены (Del Pianti, 1942). Позднее клетки тканей стали диссоциировать не ме-

ханическим, а химическим способом, причем было подтверждено наше прежнее наблюдение (Л. В. Полежаев, 1936а), что диссоциированные клетки зачатков органов у зародышей амфибий и птиц могут регулятивно вновь образовать соответствующие зачатки органов, например различные отделы головного мозга (Garber, Moscona, 1972а, 1972b).

Однако, как мы уже отмечали выше, можно получить регенерацию органов у низших позвоночных (копечностей у аксолотлей) после деструкции основных составляющих их тканей мезодермального происхождения (Л. В. Полежаев, 1934а, 1936б, 1937а, 1937б, 1945, 1960). Эти данные были подтверждены Э. Е. Уманским (1938), М. А. Воронцовой (1949) и В. П. Кудкоцевым и др. (1972), причем В. П. Кудкоцев и соавторы описали последовательное течение этого процесса.

Зная наши данные по регенерации конечностей у аксолотлей при деструкции основных составляющих эти органы тканей мезодермального происхождения (Л. В. Полежаев, 1934а) и используя схему нашего опыта, А. Н. Студитский (1952, 1954, 1959) провел свои эксперименты по регенерации скелетных мышц после их деструкции у цыплят и крыс. Он уделял основную часть икроножной или других мышц, мелко измельчал их пожницами, реплантировал и подводил к ним предварительно отпрепарованный нерв. Происходила регенерация мышцы. Полученные данные были подтверждены Carlson (1972) и др. В этих, как и в наших, опытах по регенерации конечностей у аксолотлей из деструктированных тканей последние были источником регенерации.

В медицине метод деструкции применялся главным образом в ортопедии для стимуляции регенерации трубчатых костей, способных к регенерации, и в челюстно-лицевой хирургии (Н. А. Богораз, 1924, 1926; Б. Е. Дукельский, 1932; М. И. Ситенко, 1935; Г. Д. Болотин, 1945; В. А. Ильин, 1950, 1953; Г. И. Лаврищева, 1953, 1959; Bier, 1923, и др.). Трубчатую кость распиливают на ряд мелких цилиндров и далее растягивают. Куски кости срастаются и образуют одну кость. Таким образом удается удлинить конечности у людей. Кроме того, хирурги применяют трансплантацию не цельных, а мелких кусков кости длиной 0,5—1 см «костную щебенку» (З. И. Карташев, 1930) и даже костных стружек для лечения переломов, ложных суставов, местной остеодистрофии или пломбировки костных по-

C. 1707520

лостей после удаления опухолей (М. И. Ситенко, 1935; Г. Д. Болотин, 1945; Г. И. Лаврищева, 1955; В. П. Захаржевский, 1958; Levander, 1964, и др.). Такие операции способствуют новообразованию кости. Подобные же эксперименты с тем же результатом проводились в опытах на кроликах, собаках и морских свинках (З. И. Карташев, 1930; В. А. Ильин, 1953; Г. А. Русанов, 1955, 1958; Г. И. Лаврищева, 1955, 1957, 1959; В. С. Балакина, 1956; Р. А. Ольшванг, 1956; В. Р. Остер, 1959; Siffert, 1955, и др.). При проведении подобных экспериментов полагают, что костеобразованию способствует увеличение обнаженных поверхностей, получающихся при раздроблении кости, улучшение кровоснабжения и питания трансплантатов. Кроме того, трансплантатам можно придавать любую нужную форму. Механизм процесса новообразования кости при этом не был раскрыт.

Обнаружение явления регенерации путем индукции

В наших приведенных опытах по вызыванию регенерации при обычных условиях повреждения (удаления) нерегенерирующих костей свода черепа у взрослых крыс, мышей и собак при применении метода деструкции мы обнаружили такой способ, или механизм, регенерации, который ранее не знали: регенерация происходила не путем отрастания новой кости от старой, от надкостницы или от твердой мозговой оболочки и не путем реорганизации клеточного материала костных опилок, трансплантированных в область дефекта черепа, а путем индукции анатомически и гистологически типичной кости черепа из клеток молодой, незрелой соединительной ткани реципиента под влиянием остеогенных веществ, выделяющихся из растворяющихся костных опилок. Этот способ ясно виден из описания процесса регенерации костей свода черепа у взрослых собак (А. И. Матвеева, 1962).

В контроле, т. е. после простого удаления куса темепной кости и покрытия твердой мозговой оболочки на дне раны предварительно отпрепарованной надкостницей, никакой регенерации кости не происходило. Края плотной и твердой кости практически не разрушались, и область дефекта затягивалась плотным соединительнотканым рубцом (рис. 3, а, б).



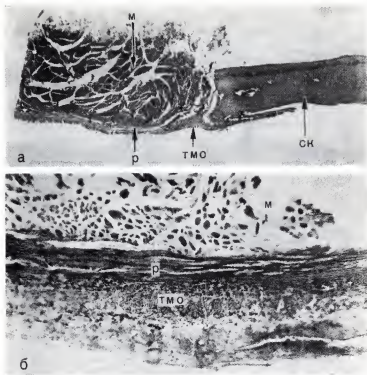


Рис. 3. Отсутствие регенерации кости черепа и заполнение области костного дефекта рубцом у взрослой собаки.

а — через 100 дней после операции (А. И. Матвеева, 1962); б — через 227 дней после операции (А. И. Матвеева, 1962); м — мышцы; р — рубец; тмо — твердая мозговая оболочка; ск — старая кость.
Окраска гематоксилин-эозином.

В области дефекта черепа возникали отек, инфильтрация тканей сегментоядерными гранулоцитами, лимфоцитами и полибластами, очаги геморрагии. Надкостница и твердая мозговая оболочка ранее были воспалены и утолщались. Клетки соединительной ткани активировались. В краях кости погибали остеокциты, но основное вещество кости мало изменялось. Образование кости наблюдалось на краях кости — костномозговые полости закрывались новообразованным костным веществом, а надкостница над ними утолщалась. По мере затихания процессов воспаления созревала грануляционная ткань, которая постепенно уплотнялась

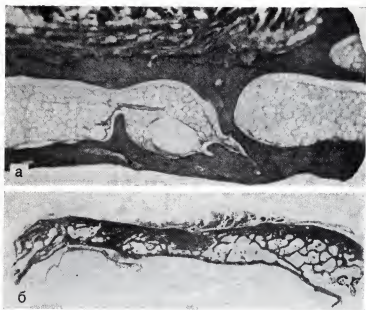


Рис. 4. Регенерация анатомически и гистологически типичной кости черепа с костным мозгом у собак в опыте с деструкцией. а — 1 год после операции; б — 2 года после операции (А. И. Матвеева, 1962). Окраска гематоксилин-эозином.

и превращалась в плотный коллагеновый рубец; срастались надкостница и твердая мозговая оболочка.

В опыте в область дефекта теменной кости помещали обильно смоченные кровью реципиента свежие костные опилки. Снизу опилок находилась твердая мозговая оболочка, сверху — лоскут предварительно отпрепарированной надкостницы, над последней жевательная мышца, апоневроз (*galea aponeurotica*) и кожа. Во всех случаях регенерировала анатомически и гистологически типичная кость черепа (рис. 4, а, б). Толщина этой кости непосредственно зависела от толщины слоя пересаженных опилок.

В трансплантированных костных опилках остеобlastы погибали уже через 1—2 дня после пересадки. Основное вещество кости в опилках быстро растворялось под влиянием ферментов окружающей среды: серозной жидкости и форменных элементов крови (рис. 5, а, б). Среди последних

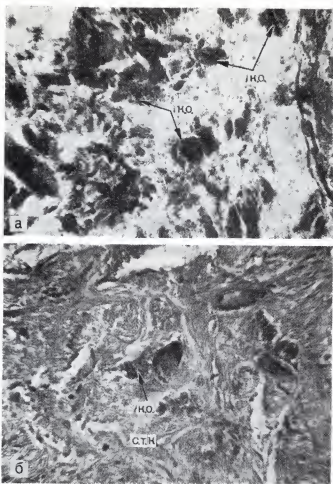


Рис. 5. Растворение костных опилок, пересаженных в область дефекта черепа у собак.

а — через 3 дня после операции; костные опилки и клетки крови. Ок.×7, об.×8; б — через 5 дней после операции; костные опилки и соединительная ткань. Ок.×10, об.×20. Окраска гематоксилин-эозином. Ко — костные опилки; стк — соединительная ткань.

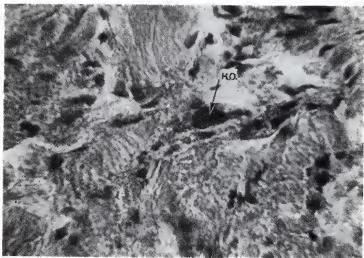


Рис. 6. Область костного дефекта черепа у собаки через 7 дней после аутотрансплантации костных опилок. Последние почти полностью растворяются. Начало образования костных балочек, ко — костные опилки. Окраска гематоксилин-эозином. Ок $\times 7$; об. $\times 90$ (А. И. Матвеева, 1962).

в первые дни после операции преобладали эритроциты и сегментоядерные гранулоциты. Позднее последние распадалась, исчезали и замещались лимфоцитами, полиблантами и моноцитами. По мере исчезновения форменных элементов крови и растворения костных опилок в области дефекта черепа возникала незрелая соединительная ткань и множество новообразованных мелких кровеносных сосудов. При аутотрансплантации костные опилки полностью растворялись даже через 7 дней после операции (рис. 6).

Кость вновь образуется по всей области дефекта, а не путем отрастания от краев старой кости. Несколько раньше и наиболее интенсивно она возникает вблизи твердой мозговой оболочки и у краев старой поврежденной кости. Рядом с растворяющимися костными крошками между волокнами соединительной ткани появляются крупные клетки эмбрионального типа с большими светлыми ядрами и крупными ядрышками — это остеобласты (рис. 7). В соединительной ткани возникают уплотнения, превращающиеся в костные балочки. На их поверхности рядами располагаются остеобласты, а внутри них — остециты (рис. 8),

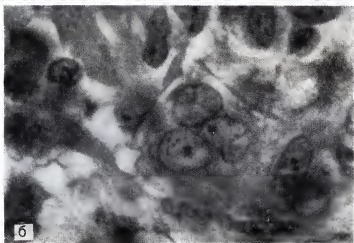
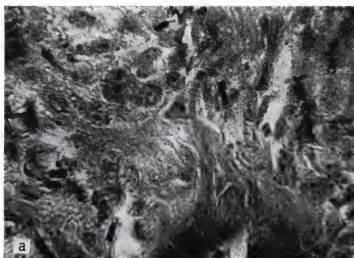


Рис. 7. Остеогенез в области дефекта черепа спустя 7 дней после операции.

а — общий вид; б — остеогенные клетки. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 90$.

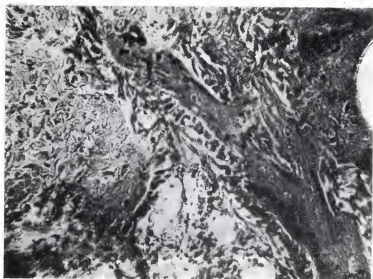


Рис. 8. Новообразование костных балочек в области дефекта черепа через 7 дней после операции.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок.Х7, об.Х40 (А. И. Матвеева, 1962).

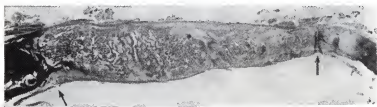


Рис. 9. Губчатая кость, заполняющая область костного дефекта черепа у собаки (стрелки) спустя 30 дней после операции.

Окраска гематоксилин-эозином.

Через 10—15 дней после операции вся область дефекта заполняется молодой губчатой костью (рис. 9). Балочки утолщаются, уплотняются, между ними возникают синусы, содержащие соединительную ткань, кровеносные сосуды и форменные элементы крови (рис. 10). При этом отчетливо видно, что новообразованная кость не отстраивает от краев старой, а даже отделяется от нее узкой щелью (рис. 11).



Рис. 10. Новообразованная кость спустя 15 дней после операции. Надкостница. Формирующийся костный мозг между костными балочками.
Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 8$. (А. И. Матвеева, 1962).

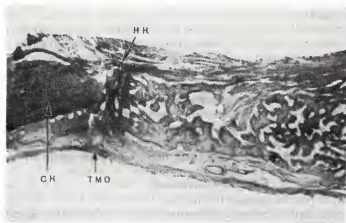


Рис. 11. Губчатая кость, новообразующаяся в области костного дефекта черепа у собаки и ясно отграниченная от края старой кости спустя 15 дней после операции.

ск — старая кость; нк — надкостница, тмо — твердая мозговая оболочка. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. 8;



Рис. 12. Новообразующаяся кость через 59 дней после операции.
н.к. — новообразованная кость. Окраска гематоксилин-эозином. Ок.×7,
об.×8 (А. И. Матвеева, 1962).

Постепенно балочки превращаются в костные пластины, уплотняются, между ними образуется костный мозг (рис. 12). Новообразованная кость плавно переходит в старую кость, сливаясь с ней. Далее происходят дальнейшие процессы роста и дифференцировки регенерирующей кости, которая все более и более уплотняется и надежно закрывает область дефекта.

То обстоятельство, что кость регенерирует не из имплантированных костных опилок, доказывается также тем, что одинаковый результат — регенерация кости — получается при ауто-, алло- и даже ксенотрансплантации, например, при пересадке собаке костных опилок, полученных от кроликов или коровы. Хорошо известно, что вследствие биологической (иммунологической) несовместимости при алло- и тем более при ксенотрансплантации кость не могла бы сохранить свою жизнеспособность. Различие в ходе процесса в указанных случаях состоит лишь в следующем. При аутоотрансплантации костные опилки рассасываются быстро, в течение 7 дней, и лизис их происходит ферментативным путем. При аллотрансплантации опилки растворяются медленнее, в течение 10—15 дней, и в поздние сро-

ки, помимо лизиса, в процессе резорбции их участвуют остеокласты. При ксенотрансплантации лизис опилок еще более задерживается и участие остеокластов в их резорбции еще более выражено.

При наличии костных опилок новообразование кости происходит также при удалении надкостницы, хотя несколько медленнее, чем в ее присутствии.

Итак, видно, что регенерирующая кость образуется не из имплантированных костных опилок и не от краев старой кости, а из элементов незрелой соединительной ткани под влиянием каких-то веществ, выделяющихся из растворяющихся костных опилок. Таким образом, в условиях настоящего опыта кость свода черепа регенерирует путем индукции. Таким способом регенерация происходит у собак, крыс и мышей.

Анализ природы индуктора регенерации кости

При изучении регенерации путем индукции костей свода черепа необходимо проанализировать, с одной стороны, свойства и природу индуцирующего регенерацию фактора, с другой — происхождение реагирующего материала. Рассмотрим вначале природу индуктора.

Как уже отмечалось, индуцировать регенерацию кости черепа могут костные опилки, полученные от того же самого животного и от другого животного того же вида и даже другого рода (Л. В. Полежаев, 1957, 1959, 1968а; А. И. Матвеева, 1962; В. И. Канторова, Г. Н. Жукова, 1971; В. И. Канторова, 1972). Следовательно, индуцирующий фактор, по крайней мере в пределах класса млекопитающих, не имеет видовой специфичности.

Далее было установлено, что этот фактор ткане-, но не органоспецифичен. Индуцирующей регенерацию кости свода черепа способностью обладают опилки, полученные из костей разных органов: черепа, бедра, плеча, голени, ступни, ребра (Л. В. Полежаев, 1959, 1971; А. И. Матвеева, 1962; В. И. Канторова, 1972). Знание этого свойства индуктора облегчает возможность постановки соответствующих опытов по регенерации кости путем индукции и применения индукции в хирургической клинике.

Большое значение также имеет вопрос о состоянии костных опилок, в котором они сохраняют свою активность. В этом отношении экспериментально установлено, что луч-

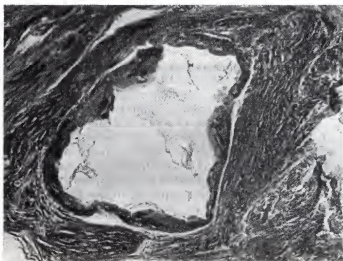


Рис. 13. Рубцовая ткань в области костного дефекта черепа у собаки.

Полость, оставшаяся после растворения костной крошки, окруженная новообразованной костью, через 300 дней после аллотрансплантации автоклавированных костных опилок.

Окраска по Маллори, Ок. $\times 10$, об. $\times 20$ (А. И. Матвеева, 1962).

ше всего индуцируют регенерацию костей свода черепа у собак свежие костные опилки, эта активность сохраняется также при их консервации на холоду при температуре $+2$, $+4^{\circ}\text{C}$ и при глубоком быстром замораживании до -78°C . Индуцирующая способность костных опилок понижается при их лиофилизации, но все же кость черепа под влиянием костных опилок может регенерировать (А. И. Матвеева, 1962; В. И. Канторова, 1972). Добавление к лиофилизированным костным опилкам при аллотрансплантации некоторого количества свежих аутологических опилок значительно повышает их индуцирующую активность. При ксенотрансплантации костные опилки после лиофилизации практически утрачивают индуцирующую способность. Прибавление к ним свежих аутологических опилок не изменяет результата. Автоклавирование при температуре $+120^{\circ}\text{C}$ и давлении 1,5 атм инактивирует индуцирующую способность костных опилок (Н. И. Матвеева, 1962). Находясь в области дефекта, они долго не рассасываются и не вызывают регенерации кости свода черепа, однако вокруг



Рис. 14. Отсутствие регенерации костей через 300 дней после аллотрансплантации автоклавированных костных опилок в область дефекта черепа собаки.

ск — старая кость; м — мышцы; р — рубец; тмо — мозговая оболочка. Окраска гематоксилин-эозином (А. И. Матвеева, 1962).

них могут возникать микроскопические очажки костной ткани (рис. 13). В результате возникает только рубец (рис. 14). Опыт с автоклавированием показывает также, что костные опилки являются не простым каркасом, а имеют значение индуктора остеогенеза.

Костные опилки могут индуцировать кость при их ауто-, алло- и ксенотрансплантации в мышцы и под кожу у крыс и морских свинок (В. И. Канторова, 1972, 1973) (рис. 15). Индуцирующий фактор проходит сквозь миллипоровый фильтр, не пропускающий клетки (поры диаметром 0,45 мкм). Это было показано в эксперименте с закрытием краев старой кости фильтром у кроликов. Костные островки возникали в области дефекта черепа за фильтром (В. И. Канторова, 1973).

Итак, на основании данных, полученных в нашей лаборатории, о природе индуцирующего фактора, содержащегося в костных опилках, можно сказать следующее: он не обладает видовой специфичностью, термолабилен, инактивируется при автоклавировании, но выдерживает глубокое замораживание, содержится в костном матриксе, его действие связано с рассасыванием матрикса. Остеогенный индуцирующий фактор активен при контактном воздействии на реагирующий материал, но может действовать и на некотором расстоянии через миллипоровый фильтр, не пропускающий клетки.

Американские исследователи (Urist e. a., 1968) показали, что индуцирующей кость способностью обладают декальцинированные в соляной кислоте куски трубчатой кос-

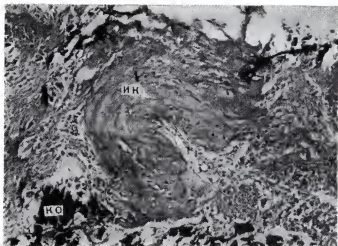


Рис. 15. Индукция кости под кожей у крысы при пересадке костных опилок собаки. Через 15 дней после операции.
ин — индуцированная кость; ко — костные опилки. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 10$ (В. И. Канторова, 1973).

ти, в которой погибли все клеточные элементы, что подтверждают и наши данные.

Таким образом, индуцирующий фактор имеет химическую природу, но какую именно — пока точно не установлено. Согласно данным американских исследователей (Büring, Urist, 1967), он является белком типа коллагена. Согласно данным других исследователей (А. М. Белоус и др., 1968), это РНК, по последним данным (А. М. Белоус и др., 1971), это нуклеопротеид: РНК в соединении с каким-то белком. Этот в какой-то мере химически выделенный фактор не имеет видовой специфичности в пределах класса млекопитающих, но обладает тканеспецифичностью (А. М. Белоус, 1968; А. М. Белоус и др., 1971).

Однако независимо от точного установления химической природы индуцирующего фактора (требуются дальнейшие исследования) весьма важно, что уже в настоящее время можно в 100% случаев получать регенерацию путем индукции костей свода черепа у собак и людей, применяя полученные данные на практике.

Происхождение реагирующего материала

Мы видели, что в области дефекта черепа у собак, крыс и мышей клетки молодой, незрелой соединительной ткани превращаются в плотный коллагеновый рубец, несмотря на наличие твердой мозговой оболочки и надкостницы. Однако если при тех же самых условиях в области дефектов поместить свежеприготовленные костные опилки, то соединительнотканые клетки под их влиянием превращаются в кость.

Таким образом, одни и те же элементы незрелой соединительной ткани могут превратиться в рубец или кость в зависимости от наличия или отсутствия индуцирующего воздействия.

Однако неясно, из каких именно клеток соединительной ткани индуцируется кость в указанных выше процессах регенерации. Вопрос этот окончательно не изучен, хотя некоторые данные по этому поводу имеются.

Были поставлены опыты с непроницаемыми для клеток диффузионными камерами, поры фильтров которых имели диаметр 0,45 мкм. Камеры имплантировали в брюшную полость кроликам, морским свинкам или крысам. Если внутрь камеры помещали живую остеогенную ткань скелетных зачатков, то под влиянием выделяющихся из нее веществ, проходящих через фильтр, снаружи его из клеток реципиента индуцировалась кость (Goldhaber, 1961). Тот же результат — индукция кости на наружной поверхности фильтра — получается, если в диффузионные камеры поместить переходный эпителий мочевого пузыря и имплантировать камеры в брюшную полость морским свинкам (А. Я. Фриденштейн, 1962). При этом сам эпителий внутри камеры кость не образует. Вокруг пустых камер или камер с иными тканями, кроме скелетной или переходного эпителия, кость также не образуется.

Декальцинированная убитая кость, помещенная внутрь диффузионной камеры, не развивалась и не индуцировала кость через фильтр у кроликов (Urist, 1970). Если же внутрь камеры помещали декальцинированную кость и измельченные мышцы, то внутри камеры, по-видимому из клеток межмышечной соединительной ткани, возникал хрящ, который через фильтр снаружи камеры индуцировал кость из клеток перитонеального экссудата реципиента (Urist, 1970).

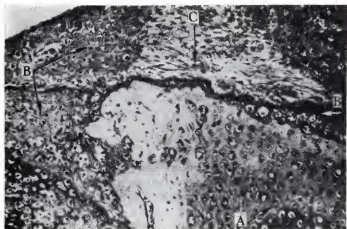


Рис. 16. Новообразование гиалинового хряща в культуре фибробластов из сердца куриного зародыша *in vitro*, индуцированного подсадкой кусочка гиалинового хряща (Fischer, 1931)

А — старый хрящ; В — новообразованный хрящ; С — фибробласты сердца. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 1$, об. $\times 190$.

В. И. Канторова (1973, 1976) в опытах на кроликах помещала внутрь камер свежую измельченную кость. Кость не развивалась и не индуцировала кость сквозь фильтр. Если же внутрь камер к костным опилкам добавляли кровь и измельченную скелетную мышцу, то внутри камеры дифференцировалась хрящевая и костная ткань, по-видимому из клеток перимизия.

Кость, индуцирующаяся снаружи камеры, возникает из клеток перитонеального экссудата, в состав которого входят сегментоядерные гранулоциты, лимфоциты, полибласты и макрофаги.

В ряде специальных опытов на морских свинках с диффузионными камерами, внутрь которых помещали в качестве индуктора клетки переходного эпителия мочевого пузыря или декальцинированную кость, а в качестве реагирующего материала клетки вилочковой железы, селезенки, костного мозга, перитонеального экссудата и соединительнотканые клетки мочевого пузыря, было установлено, что кость индуцируется во всех этих случаях (А. Я. Фриденштейн, К. Е. Лалыкина, 1973), лучше всего — из клеток вилочковой железы, в основном лимфоидных. Из клеток лимфатических узлов кость не образуется.

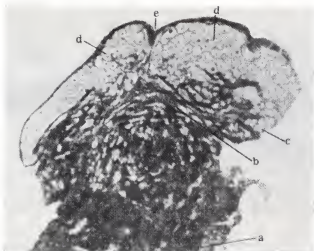


Рис. 17. Гиалиновый хрящ, новообразовавшийся в культуре под-
кожной соединительной ткани аксолотля *in vitro* через 4 дня после
добавления водного экстракта из хряща.

а — соединительная ткань; в — переходная зона; с — округляющиеся фиб-
роциты; d — хрящ; e — свернувшаяся плазма крови. Окраска по Маллори
(Н. В. Пасонов, 1934).

При использовании в качестве индуктора остеогенеза кусков трубчатой кости, декальцинированной в соляной кислоте, и их пересадке в опытах на кроликах и крысах животным вводили ^3H -тимидин (Urist *et al.*, 1968). Животных забивали в разные сроки после введения изотопа. Таким образом было установлено, что вначале метятся малодифференцированные мезенхимальные клетки, сопровождающие сосуды, а позднее эти меченые клетки оказываются в составе остеобластов и еще позднее — остеоцитов индуцированной кости.

Сходные результаты были получены в опытах по индукции кости переходным эпителием мочевого пузыря у морских свинок с применением ^3H -тимидина. Вначале метились лимфоидные и фибробластоподобные клетки, которые затем превращались в преостеобласты, остеобласты и остециты (А. Я. Фриденштейн, К. Е. Лалыкина, 1973).

Не исключено, что кость может индуцироваться также из достаточно дифференцированных клеток соединительной ткани. Так, в культуре фибробластов куриного эмбриона

in vitro при добавлении кусочка гиалинового хряща индуцировался хрящ (рис. 16) (Fischer, 1931). Культура фибробластов подкожной соединительной ткани аксолотля под влиянием водного экстракта из хряща *in vitro* превращалась в гиалиновый хрящ (рис. 17) (Н. В. Насонов, 1934). Добавление водного экстракта из кости к фибробластам куриного зародыша приводило к образованию костной субстанции (А. В. Румянцев, Л. В. Березкина, 1937).

Точно вопрос о том, из каких именно видов клеток может быть индуцирована кость, не решен. Ясно лишь одно, что кость может возникнуть не только из детерминированных остеогенных клеток, остеобластов или преостеобластов (Pritchard, 1952), но и из недетерминированных к остеогенезу клеток, клеток гематогенного происхождения и клеток соединительной ткани.

Роль твердой мозговой оболочки

В анатомии давно уже сложилось представление, что твердая мозговая оболочка играет роль надкостницы при развитии костей свода черепа (Г. К. Корнинг, 1931; Н. Н. Сак, 1971, и др.). Однако прямых экспериментальных данных по этому поводу немного.

Среди млекопитающих есть виды (собаки, крысы, мыши, овцы, козы и др.), у которых, как и у человека, взрослые особи не способны к регенерации костей свода черепа (Л. В. Полежаев, 1957, 1959), и есть виды, у которых эта способность сохраняется (кролики, морские свинки) (Н. Ф. Баракина и др., 1952; А. Н. Брудастов, 1952, 1954, 1955; Л. В. Полежаев, 1957, 1959; А. И. Матвеева, 1962; М. Н. Потанина, 1963; И. Н. Донюков, 1970; Sirola, 1960).

Кроме того, установлено, что в возрасте до одного месяца у щенков, котят и у крысят в течение нескольких дней после рождения кости свода черепа способны к регенерации (Л. В. Полежаев, 1957, 1959; А. И. Матвеева, 1962).

Оказалось, что при удалении кости и надкостницы у животных, способных к регенерации кости (кролики, щенки), последняя хорошо регенерирует (Н. Ф. Баракина и др., 1952; Л. В. Полежаев, 1957, 1968). Если же у таких животных (кролики, щенки) удалить, помимо кости, твердую мозговую оболочку, то никакой регенерации кости не происходит и в области дефекта черепа образуется только рубец (Н. Ф. Баракина и др., 1952; А. Н. Брудастов, 1955;

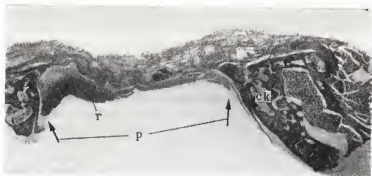


Рис. 18. Рубец, возникший после удаления теменной кости с подлежащим участком твердой мозговой оболочки у кролика через 4 мес после операции.

ск — старая кость; р — рубец; г — гематома. Окраска гематоксилин-эозином (В. К. Канторова, 1972).



Рис. 19. Кость, индуцированная в области дефекта черепа у кролика после удаления теменной кости вместе с твердой мозговой оболочкой и пересадки на мозг миллипорового фильтра (поры диаметром 0,45 мкм) и аутоотрансплантированных свежих костных опилок. Через 2½ мес после операции.

ск — старая кость; ин — индуцированная кость; МФ — миллипоровый фильтр. Окраска гематоксилин-эозином (В. И. Канторова, 1975).

Л. В. Полежаев, 1957, 1959, 1968; А. И. Матвеева, 1962; В. И. Канторова, 1973, 1975). Следовательно, твердая мозговая оболочка необходима для регенерации кости.

Сходные данные были получены в опытах по регенерации костей черепа путем индукции у взрослых собак (А. И. Матвеева, 1962). Если удалить кусок теменной кости площадью 10—12 см² у собаки и из половины области дефекта удалить кусок твердой мозговой оболочки, сохранив другую ее часть на месте, и всю область дефекта заполнить свежими костными опилками, смешанными

с кровью, то в результате операции кость регенерирует только там, где была сохранена твердая мозговая оболочка. Там, где она была удалена, кость не регенерирует, образуется только рубец.

Если у взрослой собаки удалить теменную кость и подлежащую твердую мозговую оболочку и заменить последнюю лиофилизированной твердой мозговой оболочкой и поместить на последнюю толстый слой свежих костных опилок, смешанных с кровью, то происходит следующее (А. И. Матвеева, В. А. Митрофанова, 1963). Трансплантат длительно сохраняется и постепенно замещается соединительной тканью. Костные опилки рассасываются и индуцируют над лиофилизированным трансплантатом островки новообразованной кости довольно значительных размеров. Однако через несколько месяцев они резорбируются. Следует отметить, что хотя удаленная кость черепа не регенерирует, трансплантация лиофилизированной твердой мозговой оболочки все же имеет положительное значение. В ее присутствии между ней и поверхностью мозга не возникает спаек, а отсюда и соответствующих неблагоприятных последствий: припадков эпилепсии, которые часто бывают у людей после черепно-мозговых операций в результате образования спаек и других явлений.

Значение твердой мозговой оболочки для процесса регенерации кости черепа путем индукции показала В. И. Канторова (1975) в опытах на взрослых кроликах. Автор использовала миллипоровые (0,45 мкм) фильтры, непроницаемые для клеток, удалялся кусок теменной кости (1,2 см²). При простом удалении регенерация происходила по дну раны — по твердой мозговой оболочке, причем островки новой кости возникали в наружном слое последней. Сходное наблюдал и Sirols (1960). Если после удаления кости на твердую мозговую оболочку накладывали миллипоровый фильтр по всей области дефекта, то кость регенерировала по этой оболочке с некоторым замедлением, а над фильтром ее новообразования не было. Если на дно костной раны на твердую мозговую оболочку положить фильтр, а над ним аутооттрансплантировать костные опилки, то кость новообразуется на твердой мозговой оболочке под фильтром и над ней под влиянием костных опилок. При удалении кости вместе с лежащей под ней твердой мозговой оболочкой возникает только рубец (рис. 18). Если же удалить кость вместе с твердой мозговой оболочкой и в область дефекта на поверхность мозга поместить фильтр,

а на него костные опилки, то последние рассасываются и индуцируют над фильтром толстую кость черепа (рис. 19). Более того, позднее новообразованная кость действовала сквозь фильтр в обратном направлении и индуцировала островки кости на его внутренней поверхности, обращенной к мозгу.

Таким образом, у взрослых кроликов твердая мозговая оболочка обладает остеогенной способностью. Вместе с тем под влиянием трансплантированных костных опилок кость индуцируется при удалении твердой мозговой оболочки.

В опытах В. И. Канторовой (1972) на взрослых собаках при удалении куса теменной кости площадью 10—12 см² и трансплантации на твердую мозговую оболочку миллипорового фильтра, а поверх него костных опилок, смешанных с кровью, последние также индуцировали кость над фильтром, но очень топкую (рис. 20). Под фильтром на твердой мозговой оболочке кость не возникала. Следовательно, у взрослых собак эта оболочка остеогенной способностью не обладает, а костные опилки вызывают регенерацию черепной кости путем индукции. Для регенерации толстой черепной кости, по-видимому, необходима активация костными опилками твердой мозговой оболочки.

Итак, у животных, способных к регенерации черепной кости (кролики, морские свинки, щенки, котята, поворожденные крысята), восстановление кости происходит при участии твердой мозговой оболочки, способной к костеобразованию. У животных, не способных к регенерации черепной кости (взрослые собаки, крысы, мыши, овцы, козы), и у людей твердая мозговая оболочка утратила остеогенную способность. Регенерация черепной кости у них может быть вызвана путем индукции, которая идет под влиянием индуктора независимо от твердой мозговой оболочки, и путем индукции в ней утраченной остеогенной способности.

Отличие предлагаемых данных от предшествующих

Главное новое в результатах описываемых исследований — это обнаружение явления регенерации путем индукции костей свода черепа, не регенерирующих при обычных условиях их удаления у взрослых собак и некоторых других видов млекопитающих, а не метод деструкции, который мы применяли. Метод деструкции, т. е. измельчения



Рис. 20. Кость, индуцированная в области дефекта черепа у собаки после удаления теменной кости вместе с твердой мозговой оболочкой и пересадки на мозг миллипорового фильтра (диаметр пор 0,35 мкм) и аутотрансплантированных свежих костных опилок. Через 1 мес. после операции.

ик — индуцированная кость; мф — миллипоровый фильтр; ст — соединительная ткань. Окраска гематоксилин-эозином (В. И. Канторова, 1972).

живой ткани, как уже отмечалось, был известен в биологии и медицине до предлагаемых работ. Хирурги измельчали кость при ее пересадке, чтобы увеличить поверхность трансплантатов, улучшить их питание, придать трансплантатам желаемую форму (Н. А. Богораз, 1924; З. И. Карташов, 1930; Bieg, 1923, и др.). Однако регенерации путем индукции они не показали.

Известно также явление метаплазии соединительной ткани в хрящ и кость, установленное в опытах *in vivo* и *in vitro* (А. И. Матвеева, 1962). Широко известен эктопиче-

ский остеогенез, т. е. образование кости в самых различных органах человека и животных (И. Ф. Пожариский, 1904; Б. А. Альбицкий, 1959; А. А. Корж, 1963, и др.). Однако до предлагаемых исследований (Л. В. Полежаев, 1957; Л. В. Полежаев и др., 1957; А. И. Матвеева, 1958) никем не была описана регенерация путем индукции у млекопитающих. Не был показан индукционный механизм в процессах регенерации кости. При различных трансплантациях кусков трубчатой кости большую роль играет надкостница с ее широкими костеобразовательными свойствами. Между тем надкостница и твердая мозговая оболочка черепной кости у взрослых собак и людей не обладает такими свойствами. В наших опытах костные опилки получали после удаления надкостницы и не затрагивали твердую мозговую оболочку. Кроме того, исследователи и хирурги, пересаживая кость, стремились получить приживание трансплантатов. В случаях, когда трансплантаты постепенно рассасывались и замещались местными тканями реципиента, не был вскрыт индукционный механизм регенерации.

При получении регенерации кости в области дефекта черепа у взрослых собак, крыс и мышей был четко показан индукционный механизм регенерации потому, что кости черепа самопроизвольно не могли регенерировать, костные опилки, трансплантированные в область дефекта, быстро рассасывались, клетки в них погибали и регенерация кости происходила из клеток молодой соединительной ткани под влиянием остеогенных веществ, выделяющихся из опилок при их растворении. Без опилок эти клетки соединительной ткани превращались в рубец.

Необходимо отметить также отличие регенерации путем индукции от индукции регенерации. Индукция регенерации есть вызывание регенерации не происходящей при обычных условиях удаления или повреждения органа или ткани. В нашем случае это вызывание регенерации обычно не регенерирующей кости черепа у собак, крыс или мышей. Регенерация путем индукции — это механизм изучаемого процесса регенерации. Можно привести и другие примеры индукции регенерации. Дополнительная травматизация культи неспособной к регенерации конечности у лягушки может вызвать регенерацию конечности (Л. В. Полежаев, 1948). Это индукция регенерации, но ничего не говорится о механизме данного процесса. Если же раскрыть этот механизм, то оказывается, что к регенерации конечности

у бесхвостых амфибий ведет сильное разрушение и дедифференцировка тканей мезодермального происхождения культи, что в свою очередь приводит к образованию бластемы и ее развитию путем эпиморфоза, а не путем индукции, морфаллаксиса или «регенерационной гипертрофии».

В постнатальном периоде онтогенеза у хвостатых амфибий (тритоны, аксолотли) можно вызвать или индуцировать аналогичное регенерации образование добавочных органов: конечностей, пальцев или плавников путем отведения нерва (Locatelli, 1923, 1929; Guyènot Schottè, 1926), шелковинки (Milojevic e. a., 1926), путем перелома и ранения органа (Przibram, 1921), путем наложения лигатуры на конечность (Della Valle, 1913; Н. В. Насонов, 1930) путем пересадки под кожу кусочка хряща (Н. В. Насонов, 1941). В области отведения нерва, шелковинки или вложения хряща местные ткани разрушаются, клетки размножаются и происходит новообразование органа по типу эпиморфоза, в котором индукционный механизм пока не обнаружен.

Достоверность данных о регенерации путем индукции кости черепа и возможность их практического использования

Наши данные о регенерации костей свода черепа у взрослых собак на основе метода деструкции были подтверждены в опытах на собаках в нескольких институтах Москвы, Харькова, Ижевска и Новомосковска В. С. Стребковым (1966), Г. И. Волковым (1966, 1971), Л. С. Ковалевским (1967, 1968). Более того, при применении этого метода в хирургической клинике эти исследователи и В. Д. Куница (1971) получили хорошие положительные результаты замещения дефектов черепа у людей. В настоящее время выполнено более 150 таких операций на людях с давностью наблюдения до 7—8 лет. Г. И. Волков (1971) в своей докторской диссертации на эту тему отмечает, что подобные операции стали широко проводиться в Удмуртской АССР и показаны в 70 % случаев травм черепа.

Для внедрения метода в практику медицины остается только доработать вопрос, какие костные опилки (замороженные, лиофилизированные или обработанные слабыми растворами формалина) целесообразнее всего применять для замещения дефектов черепа индуцированной костью.

Вполне возможно применение метода деструкции в ортопедии и для других целей — для лечения ложных суставов, остеодистрофии и др.

Заключение

Итак, экспериментальные исследования по регенерации костей свода черепа у собак, крыс, мышей и кроликов (Л. В. Полежаев, 1957, 1968; А. И. Матвеева, 1962; В. И. Канторова, 1968, 1972, 1973, и др.), результаты которых были подтверждены в опытах на собаках и при проведении операций на людях, позволили установить новое, ранее не известное явление регенерации путем индукции у млекопитающих, аналогичное эмбриональной индукции (Spemann, 1936). Оно состоит в том, что новообразующаяся часть органа (кости свода черепа у взрослых собак и по клиническим данным у людей) возникает под влиянием специфического индуктора (костные опилки в свежем, консервированном, замороженном или лиофилизированном состоянии) из реагирующего материала (клетки незрелой соединительной ткани), находящегося в области дефекта и качественно изменяющего направление своей дифференцировки (превращающегося не в рубец, а в кость) при наличии определенных условий (наличие твердой мозговой оболочки).

Глава II

Регенерация путем индукции ткани зуба

Известно, что по своему строению и биохимическому составу ткань зуба, особенно дентин и цемент, очень сходна с костной тканью. В связи с этим возник вопрос, нельзя ли попытаться сходным образом получить регенерацию еще более плотной и твердой ткани — ткани зуба, которая, как это хорошо известно, при обычных условиях никогда не регенерирует.

Есть основания предполагать, что, создав необходимые условия опыта, можно было бы выявить регенерацию ткани зуба. Результаты экспериментов были опубликованы (Л. В. Полежаев и др., 1958; Л. В. Полежаев, 1961).

Восстановление ткани зуба методом деструкции

В этом опыте была сделана попытка получить восстановление ткани зуба методом деструкции. Выше уже отмечалась возможность получения регенерации органов или тканей после сильного разрушения основных составляющих их тканей: конечностей у аксолотлей после деструкции тканей мезодермального происхождения (мышцы, хрящ, кость, соединительная ткань) культей этих органов (Л. В. Полежаев, 1934, 1937а; В. П. Кудокочев и др., 1972, и др.), скелетных мышц у цыплят и крыс (А. Н. Студитский, 1954, 1959) и др. В этих случаях сама разрушенная ткань была источником регенерации и индукция не была обнаружена.

Мы поставили опыт на взрослых молодых собаках в возрасте 2—5 лет. Были исследованы восстановительные процессы клыков на верхней и нижней челюстях. Все операции проводили в условиях асептики. Шаровидным бором № 3 в коронке зуба высверливали камеру на глубину приблизительно 5 мм, до пульпы зубной полости. Полученные при этом дентинные опилки собирали, слегка смачивали раствором пенициллина и пломбировали ими камеру до



Рис. 21. Область операции в срезе зуба собаки. Дентиноподобный имплантат в камере зуба (спустя 60 дней после операции).

а — общий вид, шлиф зуба; б — срез в области операции; внизу в зубной полости в пульпе новообразованная остеонидная ткань. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 60$.

зубной полости. Самую верхнюю часть камеры пломбировали фосфат-цементом на глубину 1—1,5 мм для удержания дентинных опилок. Фосфат-цемент отпадал сам через 4—8 нед после операции или его удаляли, но в некоторых случаях он сохранялся до 1 года. В разные сроки опыта до 436 дней собак забивали. Подопытные зубы спиливали по шейке и готовили из них толстые шлифы или гистологические срезы. Зубы фиксировали в 20% растворе формалина, декальцинировали, заливали в целлоидин или целлоидин-парафин. Срезы толщиной в 15—30 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Плоскость срезов и шлифов проходила через зубную полость и высверленную бором камеру.

Результаты получились вполне определенными. Имплантированные дентинные опилки превращались в дентиноподобную ткань, полностью закрывающую камеру зуба (рис. 21). Имплантат с течением времени все более уплотнялся, цементировался. Опилки спаивались друг с другом, образуя неправильную микроструктуру (рис. 22, а, б), представляющую контраст с нормальной структурой дентина в стенке зуба, пронизанной радиальными волнистыми параллельно расположенными канальцами, сквозь которые от внутренней поверхности стенки проходят отростки одонтобластов (рис. 23).

Имплантат оказывал сильное влияние на соседние с ним ткани зуба. Он индуцировал на противоположной стенке зуба новообразование дентина в виде светлой каймы (рис. 24), а затем и отделение от нее этих напластований (рис. 25). Очень сильно имплантат влиял на пульпу. Она превращалась в остеонидную ткань, вследствие чего просвет полости облитерировался и сужался (рис. 26).

Таким образом, предлагаемый опыт показал возможности: 1) развития дентинных аутотрансплантированных опилок в живую ткань, биологически надежно пломбирующую камеру зуба; 2) индукции новообразования дентина в зубе; 3) индукции метаплазии соединительной ткани пульпы зуба в остеонидную ткань.

Следовательно, биологическим способом можно повлиять на физиологическое состояние зуба и его гистологическую структуру, можно излечивать пораженную пульпу зуба.

Предлагаемые данные согласуются с некоторыми данными стоматологов. Так, Г. Л. Фельдман (1932) указывал, что при определенных биологических условиях можно вызвать регенерацию пульпы, которая при повреждении

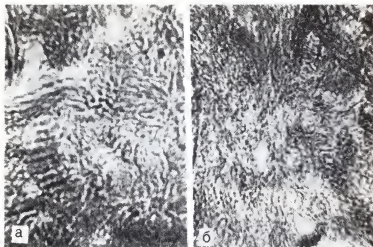


Рис. 22. Структура новообразованной дентиноподобной ткани в камере зуба собаки.

а — через 45 дней после операции; б — через 100 дней после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

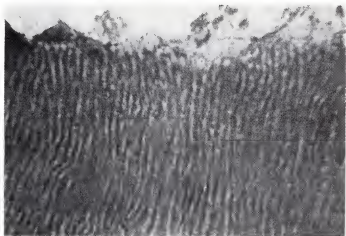


Рис. 23. Структура дентина в стенке зуба собаки. Дентинные канальцы и одонтобласты.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

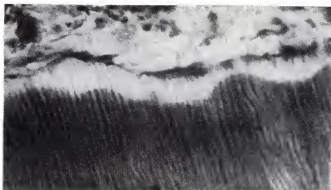


Рис. 24. Светлая кайма новообразованного канализированного дентина, возникшего под влиянием дентинных опилок, имплантированных в зубную камеру через 7 дней после операции.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.



Рис. 25. Пласт новообразованного дентина, отслоившийся от стенки зуба и индуцированный трансплантацией в камеру зуба дентинных опилок. Через 60 дней после операции.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.



Рис. 26. Остеоидная ткань, индуцированная в пульпе зубной полости дентинными опилками. Через 60 дней после операции.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

обычно погибает. В опытах на собаках он высверливал камеру в здоровом зубе, ампутировал участок пульпы и покрывал ее культи дентинными опилками. В результате корневая пульпа не погибала, а метapлазировалась, превращалась в остеοидную ткань, в которую включались кучки обызвествленных дентинных опилок.

Регенерация путем индукции тканей зуба

В приведенных экспериментах была показана возможность индуцировать в тканях зуба собаки дентин в стенке зуба и остеοидную ткань в пульпе зубной полости. Возникает вопрос, нельзя ли индуцировать подобную ткань в ко-

ронке поврежденного зуба. Именно она чаще всего поражается кариесом и ее лечат медикаментами с последующей пломбировкой фосфат-цементом и другими неживыми материалами.

В экспериментах на собаках была показана возможность регенерации дентина и цемента корня зуба (Е. Н. Гаврилов, 1957). Оперативно обнажали корень зуба, бором высверливали в нем камеру и область дефекта прикрывали отпрепарованным слизисто-надкостничным лоскутом. Через 10 дней камера зуба заполнялась фибробластами, через 15 дней в ней возникал однородный предентин, через 30 дней — дентин с каналцами и цементом, через 90 дней — твердый дентин и цемент. Таким образом, ткань корня зуба может регенерировать. Источником регенерации являются клетки молодой соединительной ткани, превращающейся в дентин и цемент. Фибробласты превращались в одонтобласты, образующие дентин.

Мы сделали попытку получить регенерацию ткани в области коронки зуба, вне десны или амфодонта, т. е. там, где нет фибробластов. Операции проводили на собаках в таких условиях и по той же методике, что и в нашем описанном опыте с деструкцией ткани зуба. Однако высверленную камеру клыка не пломбировали дентиновыми опилками, а аутоотрансплантировали в нее 2—3 кусочка амфодонта, т. е. соединительной ткани десны (без эпидермиса), или апоневроза (*galea aponeurotica*), к которым прибавляли немного дентинных опилок в качестве индуктора. Снаружи имплантат в камере прикрывали временной цемент-фосфатной пломбой. Имплантат слегка смачивали раствором пенициллина. После операции животные чувствовали себя хорошо, признаков зубной боли у них не было. Они находились под опытом в течение 100 дней. Забивали их в дробные сроки. Гистологическая обработка зубов была такой же, как и в ранее описанном опыте.

Результаты опыта были также вполне определены и однозначны: имплантированный амфодонт превращался в плотную, твердую костно- или дентиноподобную ткань, которая плотно закупоривала камеру зуба (рис. 27). Амфодонт превращался в настоящую кость или дентин, структура его качественно изменялась, а апоневроз — только в минерализованную плотную ткань, но не в кость или дентин, структура его качественно не изменялась. Как и при имплантации одних дентинных опилок, под влиянием пересаженного амфодонта с небольшим количеством этих



Рис. 27. Срез клыка собаки через 100 дней после операции. Вверху, в вертикальной камере зуба — пробка костеподобной ткани, индуцированной из пересаженного амфодонта дентинными опилками; внизу — зубная полость и остеонидная ткань в ней, индуцированная в пульпе трансплантатом. Окраска гематоксилин-эозином. Ок.×7, об.×60.

опилки в стенке зуба возникало новообразование дентина, а пульпа в зубной полости превращалась в плотную остеонидную ткань.

Импантированный в камеру зуба амфодонт начинает изменяться уже через 7 дней после операции, причем неравномерно в разных его участках. Тот кусочек амфодонта, который находится в пульпе зубной полости, мало изменяется, сохраняет свою первоначальную гистологическую структуру, в кость не превращается (рис. 28). Он состоит из крупных и редко расположенных фибробластов с ясно очерченными ядрами, с ядрышками и веретеновидной вытянутой цитоплазмой; между клетками находится множество плотных толстых извитых переплетающихся друг с другом коллагеновых волокон. Последние не обнаруживают признаков минерализации и превращения в кость.

Совсем иное наблюдается в том кусочке амфодонта, который находится в камере зуба, особенно в участке, расположенном вблизи фосфат-цементной пломбы и рядом с дентинными опилками. Амфодонт превращается в кость (рис. 29). Коллагеновые волокна сливаются в единую компактную плотную массу, сходную с основным веществом волокнистой или компактной кости. В этой массе замуровываются фибробласты, которые при этом резко изменяются, становятся длинными и узкими. На этой стадии (до 45 дней после операции) превращающийся амфодонт напоминает волокнистую кость. Позднее амфодонт развивается дальше и уподобляется очень плотной компактной кости или дентину. Он состоит из плотного светлого гомогенного основного вещества, имеющего рисунок причудливых толстых извилин. Внутри его замурованы редко расположенные остециты (рис. 30). Те кусочки амфодонта, которые попали в пульпу зубной полости, также превращаются в кость, но значительно медленнее тех, что находятся в камере зуба. Они образуют плотную минерализованную кость, имеющую неправильное строение и состоящую из сливающихся в единую массу измененных амфодонта, пульпы и дентинных опилок. Эта масса, как пробка, закупоривает просвет зубной полости (рис. 31). В новообразованной остеонидной или дентиноподобной ткани дентинные каналы не возникают. Это вполне понятно. Каналы появляются в связи с ростом отростков одонтобластов, продуцирующих дентин. В предлагаемом опыте происходит прямое превращение амфодонта в дентин и одонтобласты с их отростками не возникают.

Если в камеру коронки зуба имплантирован кусочек апоневроза, то, несмотря на присутствие пересаженных вместе с ним дентинных опилок, он не превращается в кость или дентин. В норме апоневроз состоит из рыхлой студенистой ткани, содержащей немного редко расположенных фибробластов и много межучного вещества. После трансплантации в зубную камеру или зубной канал кусочек апоневроза минерализуется, уплотняется, приобретает остеонидный вид, но в кость не дифференцируется (рис. 32).

Итак, при ауто трансплантации в камеру зуба и зубную полость собаки амфодонт превращается в волокнистую и затем компактную кость, а апоневроз уплотняется, минерализуется, но в истинную кость не превращается. Следовательно, соединительная ткань разного происхождения,

Рис. 28. Структура амфодонта, имплантированного в пульпу зубной полости. Через 7 дней после операции. Амфодонт состоит из фибробластов и плотных толстых коллагеновых волокон.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

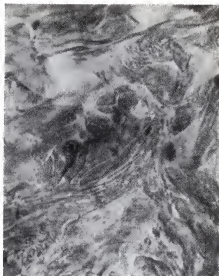


Рис. 29. Кость, образующаяся из амфодонта, имплантированного в камеру зуба с дентинными опилками. Через 7 дней после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

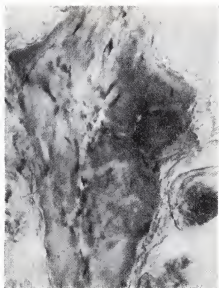




Рис. 30. Плотная дентиноподобная ткань с замурованными в ней остеоцитами, образовавшаяся в камере зуба собаки из амфодонта, пересаженного вместе с дентинными опилками. Через 43 дня после операции.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

Рис. 31. Кость, образующаяся из амфодонта в пульпе зубной полости, пересаженного вместе с дентинными опилками. Через 30 дней после операции. Кость имеет неправильное строение, в нее впаяны опилки.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

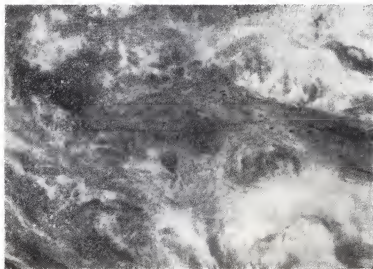


Рис. 32. Апоневроз, им-
плантированный в каме-
ру зуба собаки вместе с
дентинными опилками.
Через 30 дней после
операции. Минерализу-
ется, но в кость не
превращается.

Окраска гематоксилин-эо-
зином. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.



находясь в разных условиях, по-разному на них реагирует, т. е. обладает различными потенциями. Превращение амфодонта в кость или дентиноподобное вещество, не имеющее дентинных канальцев, под влиянием дентинных опилок и, возможно, цемент-фосфатной пломбы, происходит непосредственно, без клеточного размножения, путем прямой метаплазии. Примеры прямой метаплазии соединительной ткани в кость описали П. В. Сиповский (1961) и др.

Заключение

Итак, в предлагаемых исследованиях были показаны явления индукции костной или дентиноподобной ткани во взрослом организме собаки: превращение соединительной ткани пульпы зуба и амфодонта в кость или дентин под влиянием дентинных опилок и, возможно, стенок камеры зуба и фосфат-цементной пломбы. Кроме того, под влиянием дентинных опилок можно вызвать новообразования дентина на стенках зубной полости,

Используя индуцирующие свойства дентинных опилок и формообразовательные потенции реагирующей соединительной ткани амфодонта и имплантируя опилки и амфодонт в высверленную бором камеру зуба собаки, можно получить регенерацию ткани зуба. Эта регенерация совершается не путем морфаллаксиса или эпиморфоза, так как никакой реорганизации, перераспределения материала или отрастания от краев зубной камеры не происходит. Регенерация идет путем индукции. В ней следует различать: 1) индуктор — дентинные опилки, 2) реагирующий материал — соединительную ткань амфодонта, 3) процесс индукции — превращение амфодонта в кость или дентин под влиянием индуктора и 4) условие индукции — определенное происхождение реагирующего материала.

В настоящее время описанное явление регенерации тканей зуба путем индукции у собак имеет теоретическое значение. Однако не исключено, что при дальнейшей экспериментальной разработке вопроса оно может приобрести также практическое значение для стоматологии при лечении зубов, пораженных кариесом, и, может быть, в некоторых других случаях. Указанные и другие моменты требуют дальнейшего экспериментального исследования.

Глава III

Регенерация путем индукции мышцы сердца

Представление о невозможности регенерации мышцы сердца

До недавнего времени в учении о регенерации господствовало представление, что мышца сердца у млекопитающих и человека после травмы никогда не регенерирует и в очагах повреждения возникают только соединительнотканые рубцы. Это представление имело серьезное основание. Данные патологической анатомии неопровержимо свидетельствовали, что после нанесения колото-резаных и огнестрельных ранений, возникновения инфарктов, развития миокардитов вследствие инфекционных поражений (дифтерия, скарлатина, грипп, сифилис и др.) и аллергических заболеваний (ревматизм), поражений эхинококком и в некоторых других случаях в местах повреждения миокарда возникают только рубцы (Н. Н. Аничков, 1912, М. А. Гессе, Э. Ф. Гессе, 1934; П. П. Румянцев, 1953; П. О. Кашаев, 1955; А. А. Колосова, 1961; Н. Н. Кочетов, 1961; Л. В. Полежаев и др., 1965; Marchand, 1901; Goldzieher, Makai, 1913; Klose, 1923; King, 1941). Эксперименты на крысах, кроликах, кошках и собаках также показали, что после нанесения различных ран, ожогов, получения экспериментально вызванных инфарктов, адреналинового, спартеинового, бактериального миокардитов, стресса, воздействия некоторыми физическими и пищевыми факторами и других влияний в мышце сердца возникают очаги некроза, которые всегда заживают рубцом. Мышца сердца не регенерирует (Г. Селье, 1961; Л. В. Полежаев и др. 1965).

В очагах повреждения наблюдаются только отдельные признаки регенерации мышечных волокон: амитотическое и крайне редко митотическое деление ядер мышечных волокон, наплывы цитоплазмы на культях мышечных волокон, мышечные почки или частичная дедифференцировка культей мышечных волокон. Однако дальше этих «по-

пытк» к регенерации дело не идет. Мышечные волокна в очагах повреждения не образуются. Авторадиографическое и цитоспектрофотометрическое исследования последних лет определенно показали, что в ядрах культур мышц в очагах повреждения миокарда крыс пролиферативная активность и синтез ДНК репрессированы и практически роста от культур мышц краевой зоны не происходит (А. С. Виткус, 1969; П. П. Румянцев, 1973).

При эксплантации мышцы сердца куриного эмбриона по методу висячей капли удавалось получить только рост недифференцированной ткани, вторичная дифференцировка мышечных волокон не наблюдалась (А. В. Румянцев, 1932; Н. Г. Хлопин, 1940; Fischer, 1946 и др.). Оставалось неясным, погибают саркобласты или они дедифференцируются и не могут вторично дифференцироваться. В связи с этим такие культуры стали называть «фибробластами» из сердца куриного эмбриона, хотя это и не было доказано.

Причины отсутствия регенерации мышцы сердца после повреждения миокарда точно не были известны. В разное время были высказаны следующие гипотезы, объясняющие неспособность миокарда к регенерации.

1. Мышечные ядра сердца утратили способность к митотическому делению или синтезу ДНК;
2. Регенерации мышечных волокон сердца препятствует быстрое развитие плотного соединительнотканного рубца;
3. В связи со слабым развитием сарколеммы мышечных волокон сердца нет направляющей рост основы, «рельсов», по которым могла бы происходить регенерация волокон;
4. Культы мышц утратили способность к дедифференцировке, необходимой для регенерации, пролиферации и вторичной дифференцировки.

К сожалению, приходится констатировать, что и в настоящее время вопрос окончательно не выяснен и требует дальнейшего изучения. Обсуждение его можно найти в опубликованных статьях и монографиях (Л. В. Полежаев, 1968а, 1972а, 1973а, б, в, г).

Говоря о старых опытах по регенерации миокарда, необходимо упомянуть о весьма важных данных о повреждении миокарда у кроликов путем введения в него инородных тел — стальных и желатиновых игл (В. Оппель, 1901; Н. Н. Аничков, 1912). В этих тщательно проведенных исследованиях гистологически было установлено, что в очагах повреждения образуется грануляционная ткань, в которую входят миогенные элементы — «миогенные грануляции».

От культей мышц отделяются ядра, которые окружены саркоплазмой, они смешиваются с клетками молодой соединительной ткани, но далее вторично не дифференцируются. Дальнейшая судьба их была не известна. Предполагали, что в таком состоянии они вскоре погибают.

Выводы

1. У взрослых людей и млекопитающих животных при различных повреждениях мышцы сердца регенерации мышечных волокон не происходит. Очаги повреждения заживают рубцом.

2. Причины отсутствия регенерации поврежденного миокарда неизвестны. Имеются только предположения.

3. При эксплантации мышцы сердца по методу висячей капли наблюдается только рост недифференцированных клеток — рост «фибробластов» из сердца куриного эмбриона. Вторичной дифференцировки мышечных волокон сердца не происходит.

4. В очаг повреждения мышцы сердца у млекопитающих поступают миогенные элементы, которые смешиваются с клетками соединительной ткани и растущими капиллярами и образуют «миогенные грануляции». Вторичной дифференцировки мышечных волокон сердца не происходит, причины этого неизвестны.

Данные о возможности регенерации мышцы сердца

Несмотря на общее отрицательное заключение о возможности регенерации мышечных волокон сердца, уже довольно давно появились данные о том, что при некоторых условиях в поврежденной мышце сердца могут происходить явления регенерации мышечных волокон. Так, патологоанатомы описали регенерацию последних при дифтерийном миокардите у детей (Heller, 1914; Warthin, 1924; Mönckeberg, 1924). Описано образование саркобластов и продольное расщепление мышечных волокон.

Позднее была описана регенерация мышечных волокон при нанесении колото-резаных ран и электродиатермокоагуляционном повреждении миокарда у котят вскоре после их рождения и при нанесении ожога миокарда у новорожденных крысят (П. П. Румянцев, 1953, 1954, 1955; Л. В. Ахабадзе, 1966; Robledo, 1956).

Установлена возможность регенерации мышечных волокон сердца при нанесении ранений и сильном пережатии баншами пинцета желудочков у лягушек и ящериц (А. А. Колосова, 1961; П. П. Румянцев, 1961; В. И. Сулима, 1969) и при отрезании верхушки сердца у тритонов (J. Oberpriller, J. C. Oberpriller, 1971). При регенерации происходит дедифференцировка культей мышц, amitotическое и митотическое деление мышечных ядер и рост мышечных волокон от культей. В рубцовой ткани очага повреждения возникает частичное новообразование мышечных волокон. С помощью светового и электронного микроскопа установлена очень быстрая и полная регенерация мышцы сердца после резекции трети желудочка с вскрытием его полости у тритонов (Becker, 1974).

При сильном сдавливании мягких тканей конечностей у взрослых собак и кроликов и при ортостатическом коллапсе у кроликов в мышце сердца возникают множественные мелкие очаги некроза. Если они малы, захватывают 1—2—3 мышечных волокна, то происходит дедифференцировка культей мышц, митотическое и amitotическое деление мышечных ядер и полная регенерация мышечных волокон. Если они большого размера, то в очагах повреждения образуются рубцы (Н. Н. Кочетов, 1959, 1961; В. В. Запрягаев, 1969, 1971).

При электродиаатермокоагуляции левого желудочка сердца у взрослых старых крыс в центре конического очага повреждения диаметром и высотой приблизительно 4×5 мм, независимо от культей мышц, не способных к дедифференцировке, возникают саркобласты (рис. 33) и затем островки слабо дифференцированных мышечных волокон (Л. В. Полежаев и др., 1958, 1965). Если подопытным животным ввести стимуляторы регенерации миокарда (гидролизат миокарда, рРНК, витамин В₁₂ и др.) и ингибиторы рубцевания (пирогенал, препарат селезенки, трипсин), то можно стимулировать регенерацию, увеличить объем новообразованных мышц сердца (рис. 34, а, б) и длительность их сохранения (Л. В. Полежаев и др., 1965). Эти данные были подтверждены, причем для стимуляции регенерации применялась рРНК, приготовленная из сердец крысиных эмбрионов, а изучение препаратов было проведено с помощью оптического и электронного микроскопов (Н. Д. Скуба, 1971). Значительный объем регенерации пластов вполне дифференцированных поперечнополосатых мышц был получен при диаатермокоагуляции левого желудочка у крыс

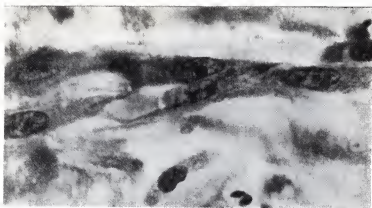


Рис. 33. Цепочки саркомеров, образовавшиеся в центре электро-термокоагуляционного очага повреждения мышцы сердца крысы. Через 7 дней после операции.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 90$.

и применении в качестве стимуляторов регенерации некоторых соединений кобальта (М. Х. Клиблей, 1974, 1975).

После иссечения значительных участков желудочков или предсердий со вскрытием полостей площадью сечения до 16 см^2 и пластике областей дефектов замшей, сукном или капроном у собак под заплатами в рубце возникают пласты регенерировавших мышц, независимо от культей мышц, от которых они отделены широким поясом плотного рубца, а также от культей (Н. П. Сеницын, 1959, 1968, 1971). Применение стимуляторов регенерации (дибазол, витамин B_{12} , аутоотрансплантация измельченного миокарда, электрический ток) позволяет увеличить объем новообразования мышц. При этом происходит регенерация не только трабекулярных, но и папиллярных мышц, которые врастают в стенку желудочков после резекции. Регенерировавшие мышцы сохраняются в течение всего опыта — более года (рис. 35, а, б).

Показана возможность регенерации мышечных волокон сердца при гомотрансплантации в миокард взрослых собак кусков лиофилизированной мышцы сердца (О. Н. Сурвилло, Е. Г. Наумец, 1966) или при аутоотрансплантации измельченной сердечной мышцы (Г. И. Непомнящих, 1966). К сожалению, по мере развития плотного рубца регенерировавшие мышечные волокна погибали.

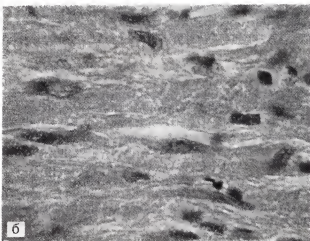
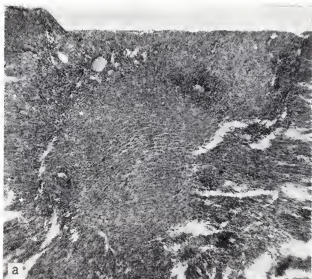


Рис. 34. Новообразование мышц в электродитермокоагуляционном очаге повреждения миокарда крысы. Через 13 дней после операции. Опыт со стимуляцией регенерации гидролизатом миокарда.

Окраска гематоксилин-эозином. а — общий вид очага повреждения; Ув. $\times 40$; б — новообразованные недифференцированные мышечные волокна. Ок. $\times 8$, об. $\times 100$.

Рис. 35. Регенерация мышечного стебля от папиллярной мышцы после резекции правого желудочка сердца у собаки и наложения заплаты из капронового мешочка с измельченным миокардом (Н. П. Синицын).

а — общий вид. В центре вертикальный большой регенерирующий мышечный стебель; 70 дней после операции: стебель растет от папиллярной мышцы (внизу горизонтально откинута белой шелковой петлей; наверху — стебель регенерата, разветвляясь, прорастает в область резекции; б — гистологический срез. Внизу горизонтально папиллярная мышца; вертикально вверх от нее растут три регенерирующих мышечных стебля на разных стадиях развития; 100 дней после операции; в течение 90 дней регенерация была стимулирована электрическим током (1,25 В).



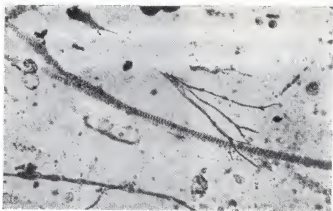


Рис. 36. Вторичная дифференцировка мышечного волокна через 10 дней после эксплантации кусочка сердечной мышцы 12-дневного куриного эмбриона.

Окраска по Бильшовскому — Вукз. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$. (Л. М. Григорьев, 1960).

В культуре ткани *in vitro* при особых условиях опыта удалось получить аналогичную регенерации вторичную дифференцировку мышечных волокон сердца, распавшихся на отдельные клетки, у эмбрионов кур и мышей, плодов человека и даже у взрослого петуха (Л. М. Григорьев, 1957, 1960, 1971; Н. Н. Кочетов, 1961; А. Е. Карапетян, М. Г. Алексанян, 1970; Agrell, 1965) (рис. 36). При этом наблюдаются разрушение и дедифференцировка мышечных волокон, образование саркобластов, слияние их в миосимпласты, митозы мышечных ядер и вторичная дифференцировка мышечных волокон. При прибавлении к культуре ткани некоторых препаратов можно стимулировать размножение клеток эксплантата (А. К. Кяндарян, 1970). За последнее время удалось получить даже рост и вторичную дифференцировку эксплантированной сердечной мышцы у взрослых кроликов (Л. М. Григорьев и др., 1974).

Было показано также, что при аллотрансплантации кусочка мышцы сердца крысы в область дефекта скелетной мышцы происходит образование саркобластов сердца (кардиобластов) и вторичная дифференцировка мышечных волокон сердца, т. е. их регенерация (Р. А. Дробышева, 1970).

При дифтерийном повреждении сердца у кроликов возникают явления перерождения и распада мышечных воло-

кон сердца, рубцевание очагов повреждения при отсутствии регенерации. Если кроликам с дифтерийным миокардитом ввести гидролизат миокарда и некоторые другие препараты, то удастся стимулировать восстановительные процессы в мышце сердца и уменьшить явления дистрофии и распада (Л. В. Полежаев и др., 1965, 1970). Восстановление внутри поврежденных мышечных волокон сердца можно наблюдать также при адреналиновом миокардите у крыс (Ю. Г. Целлариус и др., 1972).

Итак, мы видим, что при определенных условиях опыта удается получить регенерацию поврежденной мышцы сердца у ряда низших и высших позвоночных и человека. В основе этой регенерации лежат явления разрушения и дедифференцировки мышечных волокон сердца аналогично тому, что наблюдается в ряде других случаев регенерации органов и тканей животных (Л. В. Полежаев, 1968а, 1972b).

Способ регенерации миокарда

Мы отметили, что в результате ряда экспериментальных исследований можно было установить два пути регенерации мышечных волокон: 1) непосредственно от культей мышц и 2) независимо от них. При этом в обоих случаях возникают теоретические трудности или противоречия, которые порождают дискуссию. Не зная, как их разрешить, некоторые исследователи дошли даже до отрицания возможности получить регенерацию мышечных волокон сердца у млекопитающих при определенных условиях опыта (П. П. Румянцев, Л. Н. Жинкин, 1967).

Первая трудность состоит в том, что, с одной стороны, как мы уже отмечали раньше, в мышечных ядрах желудочков сердца у взрослых млекопитающих и человека синтез ДНК и митотическая активность репрессированы, а с другой — в ряде вышеуказанных опытов описана регенерация мышечных волокон в очагах повреждения миокарда. Отсюда П. П. Румянцев и Л. Н. Жинкин (1967) заключили, что регенерации мышечных волокон не может быть и в исследованиях по регенерации мышцы сердца есть какая-то ошибка. Например, что после диатермокоагуляции миокарда какие-то его участки пережили и это стимулировало регенерацию мышечных волокон (В. О. Миракян и др., 1972). Кроме того, авторы ставят под сомнение факт амитотического деления мышечных ядер, считая, что при амитозе не происходит синтеза ДНК.

Однако эти заключения недостаточно обоснованны. Регенерация мышечных волокон сердца может происходить не одним, а несколькими разными и пока еще недостаточно изученными способами, не только путем митотического деления ядер на культях мышц и отрастания от них новых волокон. Репрессированный при обычных условиях повреждения синтез ДНК в ядрах мышечных культей можно дерепрессировать. Амитозы ядер, по крайней мере для клеток соединительной ткани и некоторых других тканей, могут возникать одновременно с синтезом ДНК или после него (В. Я. Бродский, 1966; Н. Г. Хрущов, 1969). С помощью цитоспектрофотометрии показано, что при экспериментальном инфаркте миокарда у кроликов и при введении некоторых биопрепаратов — стимуляторов регенерации миокарда можно видеть удвоение содержания ДНК в ядрах культей мышц, а затем разделение ядер без митозов и образование попарно расположенных диплоидных ядер (А. С. Виткус, 1969).

Таким образом, ясно, что в принципе возможность дерепрессии синтеза ДНК в ядрах мышечных волокон сердца вполне реальна. Что касается возможности переживания мышечных волокон после диатермокоагуляции участка миокарда, то это допущение полностью исключается фактическим положением вещей: на гистологических срезах всегда определенно виден полный некроз всех тканей в очаге диатермокоагуляции.

Итак, под влиянием определенных веществ можно изменить метаболизм миокарда и дерепрессировать подавленный синтез ДНК и митотическую активность мышечных ядер сердца. Кроме того, возможен иной способ регенерации, чем отрастание от культей мышц.

Другая трудность, возникшая в связи с необходимостью объяснить способ регенерации миокарда, обусловлена, казалось бы, парадоксальным, а для некоторых исследователей невероятным явлением новообразования мышц в центре очага повреждения, независимо от культей мышц краевой зоны (Л. В. Полежаев и др., 1958, 1965; Н. П. Сеницын, 1959). С точки зрения гистологов, привыкших представлять себе регенерацию тканей (нервных стволов, пластов эпителия, скелетно-мышечных волокон, трубчатых костей от надкостницы) как рост от краевой зоны по типу эпиморфоза, невероятно, чтобы в миокарде новообразование мышц могло происходить как-то иначе. Между тем иной способ регенерации — регенерации путем индукции — вполне реа-

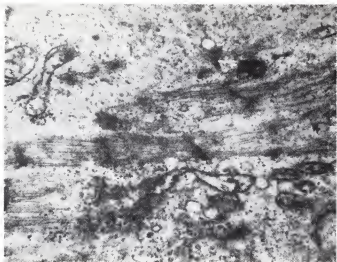


Рис. 37. Ультраструктура части миогенной клетки с миофиламентами и миофибриллами в цитоплазме, паходящейся в зоне экспериментально вызванного инфаркта миокарда у кролика. Через 7 дней после операции. Ув $\times 35\,000$ (В. В. Глаголева и Ю. С. Чечудин, 1968).

лен. Примеры этому уже были рассмотрены в главах I и II. Новообразование мышечных волокон сердца независимо от культей мышц можно объяснить как результат индукции вторичной дифференцировки в миогенных, но не способных к дифференцировке, или в немиеогенных клеточных элементах тканеспецифическими веществами — продуктами распада, выделяющимися из поврежденного миокарда. Выделение этих веществ может быть усилено под влиянием других веществ, например гидролизата миокарда, стимулирующих разрушение мышц краевой зоны поврежденного сердца.

Возможность образования миогенных элементов от культей мышц краевой зоны показана авторами, выявившими так называемые миогенные грануляции (В. Оппель, 1901; Н. Н. Аничков, 1912; П. О. Кашаев, 1955; Л. В. Полежаев и др., 1965; Н. Д. Скуба, 1968, и др.). В исследованиях зоны экспериментально вызванного инфаркта миокарда у кроликов с помощью электронного микроскопа было определено установлено наличие клеток, содержащих в сво-

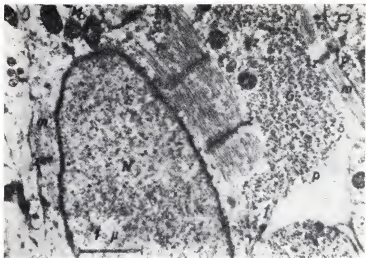


Рис. 38. Ультраструктура миогенных клеток с миофибриллами (m) и миофиламентами (f) в цитоплазме, находящихся в эксплантированном кусочке миокарда куриного эмбриона. Через 4—6 дней эксплантации (Olivo, Lucchi, 1965).

N — ядро; M — митохондрии; Z-Z — связки. Клетка в центральной части эксплантата.

ой цитоплазме миофиламенты (В. В. Глаголева, Ю. С. Чечулин, 1968; Wilcken e. a., 1970) (рис. 37). Эти клетки возникают от культей мышц, мигрируют в зону грануляций, но вторично дифференцироваться не могут. Причиной этому могут быть отсутствие формообразовательной способности самих клеток или действие (давление) на них развивающегося плотного соединительнотканного рубца. Последний быстрее всего возникает на краю очага повреждения, рано начинает в нем созревать, уплотняться и даже обызвествляется (Robledo, 1956). Между тем миогенные клетки успевают мигрировать в центр очага повреждения и, находясь в нем в относительно рыхло расположенной коллагеновой соединительной ткани рубца вблизи крупных сосудов и, следовательно, получая хорошее питание, могут вторично дифференцироваться.

Если предположение о миогенной природе клеток, образующихся независимо от культей мышц в центре очага повреждения, правильно, то такие клетки должны обладать способностью длительно сохранять жизнеспособность, син-

тезировать ДНК и делиться. Такие данные в литературе есть. С помощью электронной микроскопии установлено, что «фибробласты» из сердца куриного зародыша, неопределенно долго размножающиеся, но вторично не дифференцирующиеся в культуре ткани *in vitro*, в действительности не фибробласты, а две смешанные и под световым микроскопом не различимые популяции: истинные фибробласты и клетки миогенной природы, содержащие в своей цитоплазме миофиламенты (рис. 38) (Olivo, Lucchi, 1965a, b). Авторадиографическим методом с применением ^3H -тимидина показано, что при диатермокоагуляции участка левого желудочка сердца у взрослых крыс от культей мышц отделяются клетки, которые приобретают способность к синтезу ДНК и мигрируют в глубь очага повреждения и участвуют в образовании миогенных грануляций (В. О. Миракин, И. Д. Шперлинг, 1972).

Таким образом, гипотеза о миогенной природе упомянутых клеток имеет реальное подтверждение. Однако может оказаться, что столь же реальна гипотеза о немиеогенной природе данных клеток. Эта гипотеза имеет предпосылкой представление о возможности индукции тканей в организме взрослых млекопитающих. Рассмотрим экспериментальные данные по этому поводу.

Литературные данные об индукции мышц

Вопрос о возможности индукции разных тканей во взрослом организме млекопитающих в четкой форме был поставлен еще в 30-х годах XX века Levander (1964). Он пришел к выводу, что при ауто- и алло-трансплантации под кожу бока в рыхлую соединительную ткань или в сальник кусков некоторых тканей в свежем состоянии или лучше после обработки в течение 24 или 48 ч в 1% водном растворе трипанового синего происходит индукция одноименной ткани: кость индуцирует кость, скелетная мышца — мышцу, эндометрий — эндометрий, слизистая оболочка желудка — эпителий желудка и др. Эта индукция подобна эмбриональной индукции (Spemann, 1936). Если вопрос о природе индуктора в отношении его тканеспецифического действия в опытах Levander достаточно ясен, то вопрос о природе клеток реагирующего материала решался им в очень общей форме: что это какие-то элементы, находящиеся в рыхлой соединительной ткани и совокупность которых он назвал бластемой.

Часть данных Levander подверглась экспериментальной проверке, причем возникла дискуссия. Возможность индукции кости можно считать достаточно ясно и определенно показанной в ряде работ с эктопическим остеогенезом (А. И. Матвеева, 1962; Л. В. Полежаев, 1968а; А. Я. Фриденштейн, К. Е. Лалыкина, 1973) и в специальных опытах на крысах, кроликах и морских свинках, в которых кость индуцировалась под кожей и в мышцах трансплантированными костными опилками (В. И. Канторова, 1973). Данные об индукции эпителия слизистой оболочки эндометрия были подтверждены как при трансплантации эндометрия, прокрашенного трипановым синим, под кожу кроликов (Bernhard, 1959), так и при пересадке его внутри диффузионной камеры в брюшную полость, когда эпителий эндометрия возникал снаружи камеры, на поверхности фильтра (Merrill, 1966). О результатах опытов с индукцией скелетных мышц будет сказано ниже. Опыты с индукцией эпителия слизистой оболочки желудка были повторены, факт новообразования эпителия рядом с некротизированным имплантатом эндометрия был подтвержден. Однако авторы (Jonson, 1954; Candiollo, 1957) объясняют его иначе, тем, что ткани имплантата были неполностью некротизированы и дали начало новообразованию эпителия слизистой оболочки желудка. Таким образом, этот вопрос и вопрос о возможности индукции некоторых других тканей требует дальнейших исследований.

Работая над индукцией мышц, Levander (1956) установил, что после прокрашивания их в 1% водном растворе трипанового синего в течение 24 и 48 ч они морфологически полностью некротизируются, ядра их исчезают, оставшиеся сильно пикнотизируются, саркоплазма и миофибриллы гомогенно окрашиваются, теряют свою структуру, они пронизываются трещинами и распадаются на куски. Поглощение ими кислорода по Варбургу почти исчезает уже через 6 ч и полностью через 17 ч после начала прокрашивания. Прокрашенная ткань, по данным Levander, значительно лучше — раньше и интенсивнее индуцирует, чем свежая. Трипановый синий различных марок по-разному влияет на ткани: активнее всего индуцируют ткани после прокрашивания в трипановом синем фирмы «Gurr» 2691, при обработке в красителе некоторых других фирм ткани совсем не индуцируют.

При ауто трансплантации в сальник кроликов прокрашенных некротизированных кусков мышц Levander (1956,

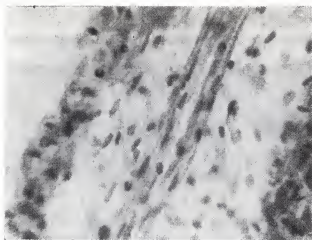


Рис. 39. Пучки недифференцированных мышечных волокон индуцированных в мембране хорионаллантоиса 9-дневного куриного эмбриона бесклеточным гомогенатом скелетной мышцы цыпленка (Van Haeften, 1958). Через 10 дней после инокуляции.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону.

1964) наблюдал фагоцитоз и резорбцию трансплантатов и одновременно новообразование миобластов и затем мышечных волокон. Последние имели ядра, миофибриллы, но в них не возникала поперечная исчерченность (см. рис. 43). Возможно, последнее было обусловлено недостаточно длительным сроком наблюдения: 10 дней после операции, в течение которых мышцы не успевали полностью дифференцироваться. Объем новообразования был различным: от группы волокон до масс, по размеру соответствовавших трансплантату.

Van Haeften (1958) работал на 9-дневных куриных эмбрионах. Он прививал им на мембрану хорионаллантоиса бесклеточные гомогенаты, полученные из скелетных мышц цыпленка. В результате в хорионаллантоисной мембране, где в норме никаких мышц нет, возникали пучки многоядерных мышечных волокон. Они имели миофибриллы, но были лишены поперечной исчерченности (рис. 39). Однако они не были тождественны гладким мышечным волокнам. При таких же пересадках гомогенаты селезенки вызвали гипертрофию селезенки реципиента и сильную миелоидную

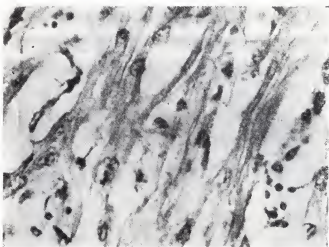


Рис. 40. Мышечные волокна сердца, индуцированные в мембране хорионаллантоиса 11-дневного куриного эмбриона смесью микросомной фракции из сердца цыпленка и вируса саркомы Рауса (Ebert, 1959).

реакцию в строме хорионаллантоиса; гомогенаты вилочковой железы — лимфоцитоз и эозинофилию. Другими словами, имеет место тканеспецифическая реакция реципиента.

Ebert (1959) поставил опыты на 11-дневных куриных эмбрионах. Он имплантировал на хорионаллантоис микросомную фракцию, полученную из клеток мышцы сердца куриного эмбриона или цыпленка, вирус саркомы Rous или смесь этой фракции и вируса.

Прививка одного вируса вызывала образование только опухоли. Прививка одной микросомной фракции из миокарда цыпленка не вызывала образования мышечных волокон. Если же прививалась смесь этой фракции и вируса, то в 27% случаев в хорионаллантоисной мембране индуцировались сердечно-мышечные волокна или подобные им структуры (рис. 40). Вирус усиливал индуцирующее действие микросомной фракции сердца, которая одна не могла вызвать индукцию мышечных волокон сердца.

Сопоставление опытов Van Haften и Ebert показывает, что скелетные мышцы обладают более сильным индуцирующим действием, чем сердечные мышцы.

По поводу работы Van Haeften было сделано критическое замечание (Wilt, Stolz, 1962), что специфическая индукция в этих опытах не доказана и что для идентификации новообразованных мышц следует применять гистохимические, иммунохимические и биохимические методики.

Не оспаривая желательности и полезности использования этих методик, все же надо сказать, что и, не применяя их, Van Haeften и Ebert, как мы полагаем, удалось показать, что были индуцированы мышцы, а не что-либо другое.

Выводы

1. Проблема индукции тканей в организме теплокровных поставлена, разрабатывается и при этом получены известные положительные результаты. Однако это только начало исследования.

2. Достаточно определенно показана возможность индукции кости и эндометрия.

3. Получены экспериментальные данные, показывающие возможность индукции скелетных мышц у взрослых кроликов и куриных эмбрионов.

4. Показана возможность индуцировать в хорионаллантоисе куриного эмбриона сердечно-мышечные волокна, если действие индуктора (микросомной фракции миокарда цыпленка) усилить путем прибавления вируса саркомы.

5. Индуктор мышц тканеспецифичен; более точно природа его не установлена. Индуктор скелетных мышц активнее индуктора сердечной мышцы.

6. Клеточный реагирующий материал при индукции мышц — это какие-то элементы тканей внутренней среды, т. е. какие-то клетки незрелой соединительной ткани и гематогенных элементов. Более точно происхождение клеток реагирующего материала не установлено.

Собственные данные по индукции мышц

Мы начали исследование по индукции мышц с повторения опытов Levander (1956, 1964). В этом и некоторых других наших опытах по индукции тканей во взрослом организме млекопитающих была применена его методика с обработкой кусочков тканей размером $7 \times 3 \times 3$ мм в 1% водном растворе трипанового синего в течение 48 ч, с тем

чтобы усилить их индуцирующие свойства и вызвать некроз без свертывания белков. Для обработки был использован трипановый синий разных марок, в частности фирмы «Gurr» 2691, который нам любезно предоставил для опытов проф. Levander. Далее для краткости таким образом обработанные ткани мы будем называть «прокрашенными». Эксперименты проводили в течение нескольких лет на взрослых кроликах и крысах. Операции выполняли в условиях строгой асептики.

В течение первых 3 дней после операции животные получали пенициллин. Прокрашенные куски тканей после ополаскивания в дистиллированной воде ауто- или аллотрансплантировали в соединительную ткань под кожу бока или в сальник. Трансплантаты вместе с окружающей их тканью реципиента в дробные сроки до 24 дней после операции фиксировали в 10% растворе формалина. Серийные парафиновые срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Фельгену и по Браше. Описанная методика применялась также и в других опытах по индукции тканей, о которых будет сказано ниже.

Для контроля к разным сериям опытов, в которых выясняли вопрос о возможности тканеспецифической индукции тканей во взрослом организме млекопитающих, под кожу бока животным имплантировали куски целлоидина и агара размером $7 \times 5 \times 1$ мм. Результаты экспериментов были опубликованы (Л. В. Полежаев, 1970, 1973, 1975а, и др.).

В контроле при пересадке под кожу кроликам куски целлоидина развивались многократно описанные в литературе (В. Г. Елисеев, 1959) явления асептического воспаления. При этом никакой индукции мышц или других тканей не происходило. В первые 3—5 дней после имплантации инородного тела в подкожной соединительной ткани, окружающей имплантат, возникали отек, геморрагия, миграция сегментоядерных гранулоцитов, главным образом нейтрофильных, затем их распад, появление лимфоцитов и полибластов, расширение кровеносных сосудов и переполнение их кровью. Постепенно процесс воспаления затухал. Имплантат вначале был окружен экссудатом, затем соединительнотканной капсулой, которую далее для краткости мы везде будем называть капсулой. В состав капсулы входят: гистиоциты, фибробласты, адвентициальные клетки, кровеносные сосуды, коллагеновые волокна, зрелые формен-



Рис. 41. Соединительнотканная капсула, образующаяся вокруг куска целлоидина (он отсутствует на срезе), пересаженного под кожу крысы. Через 10 дней после операции.
Окраска по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.



Рис. 42. Некротизированные скелетные мышечные волокна кролика после обработки в 1% водном растворе трипанового синего в течение 48 ч.
Окраска по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

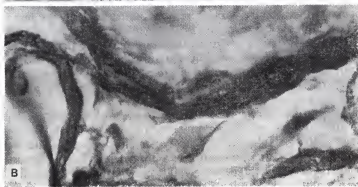
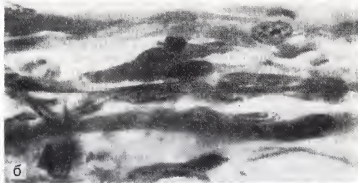
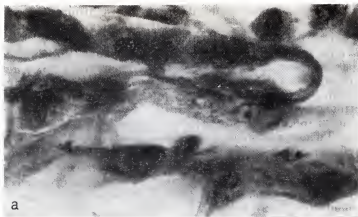
ные элементы крови. По мере исчезновения экссудата количество клеток в капсуле уменьшается, а коллагеновые волокна становятся все более толстыми и грубыми (рис. 44).

Описанные неспецифические явления постоянно сопровождают трансплантацию различных прокрашенных тканей, изучаемых в качестве индукторов, под кожу или в сальник кроликов и крыс. Однако, помимо этих явлений, возникают другие — специфические, о которых будет сказано ниже. При имплантации прокрашенных некротизированных кусков почки под кожу кроликам, так же как и при пересадке целлоидина или агара, никакой индукции тканей не было. К описанным выше явлениям асептического воспаления добавлялось еще следующее: вокруг фагоцитируемого трансплантата возникала толстая сильно коллагенизированная капсула, диффузная эозинофилия и диффузная реакция плазматических клеток — выражение иммуноморфологической реакции на аллотрансплантат.

Совсем другое происходит при аллотрансплантации прокрашенных кусков скелетных мышц под кожу кроликов и крыс (Л. В. Полежаев, 1970, 1971). В этих случаях, помимо общей реакции воспаления и иммуноморфологической сильной лимфоидно-плазматической реакции, возникает новообразование мышечных элементов. Через 48 ч после обработки 1% водным раствором трипанового синего куски скелетной мышцы морфологически некротизируются, мышечные волокна сильно набухают, гомогенно окрашиваются, прорезаются трещинами, распадаются на куски, мнофибриллы в них исчезают, поперечная исчерченность либо исчезает, либо становится очень грубой, мышечные ядра исчезают или становятся сильно пикнотизированными. То же происходит с ядрами клеток соединительной ткани (рис. 42). Ни в один срок дальнейшего наблюдения не было видно никаких признаков переживания и восстановления этих некротизированных мышц. Напротив, уже

Рис. 43. Новообразование мышечных элементов под кожей у кроликов после имплантации куска скелетной мышцы, в течение 48 ч обработанной 1% водным раствором трипанового синего и некротизированной.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. а — саркобласты через 5 дней после операции. Ок.×7, об.×90; б — мышечные трубочки через 7 дней после операции. Ок.×10, об.×60; в — атипичные мышечные волокна через 10 дней после операции. Ок.×10, об.×60.



в первые же дни после операции они подвергаются атаке инфильтрирующих их сегментоядерных гранулоцитов, а затем лимфоцитов, полибластов и макрофагов, фагоцитируются и резорбируются. Новообразование индуцированных мышц начинается рано. Уже через 3—5 дней после операции в капсуле среди коллагеновых волокон возникает много удлинённых, веретеновидных клеток с крупным пузырьковидным ядром, с крупными ядрышками и базофильной цитоплазмой, окрашивающейся пикрофуксином по Ван-Гизону как мышечные элементы (рис. 43, а). Это саркобласты. Они отличаются от фибробластов не только по специфической окраске, но и по своим формообразовательным свойствам. Сливаясь друг с другом, они образуют мышечные трубочки (рис. 43, б), а позднее — мышечные волокна (рис. 43, в). Последние бывают очень длинные, причудливо извиты, повторяя извиты сдавливающих их коллагеновых волокон. В них находится много ядер, располагающихся главным образом по периферии волокна, и имеются миофибриллы. Иногда саркобласты и атипичные мышечные волокна образуют тяжи, располагающиеся вокруг имплантата и отделенные от него лимфатическим пространством. Характерно, что в этих новообразованных мышечных волокнах не было поперечной исчерченности. Были только саркоплазма и миофибриллы и, разумеется, ядра (рис. 44).

Иногда индуцированные мышечные волокна образовывали различной величины островки, которые могли находиться как в капсуле, так и на краю имплантата, отделяясь от него прослойкой соединительной ткани и макрофагов. По своей структуре и топографии индуцированные мышцы резко отличались от пластов подкожных поперечнополосатых мышц.

Однако в этих результатах было два неясных момента: 1) почему новообразованные мышцы были атипичными — лишены поперечной исчерченности, и 2) не могли ли они образоваться из каким-то образом отщепившихся подкожных мышц.

Для выяснения этих вопросов были поставлены большие серии экспериментов на кроликах и крысах (Л. В. Полежаев, 1974). Прокрашенные куски скелетных мышц ауто- и аллотрансплантировали в сальник и под кожу кроликам и крысам, объекты фиксировали не до 10, а до 24 дней после операции. Levander (1964) указывает, что ауто- и аллотрансплантация в сальник давала хороший эффект. Наши ожидания подтвердились; при этих условиях опыта в мышечных

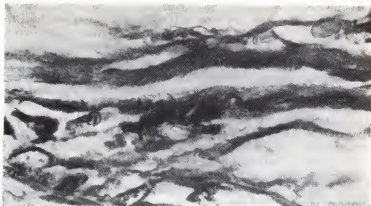


Рис. 44. Новообразованные мышечные волокна, возникшие после имплантации под кожу кроликов куска прокрашенных в трипановом синем и некротизированных мышц.

Окраска пикрофунсином по Ван-Гизону. Недифференцированные мышечные волокна через 21 день после операции. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

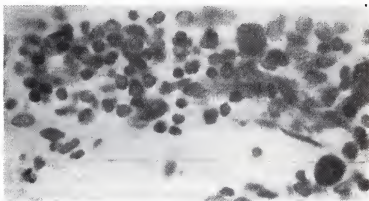


Рис. 45. Млечное пятно поджелудочной железы крысы.
Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

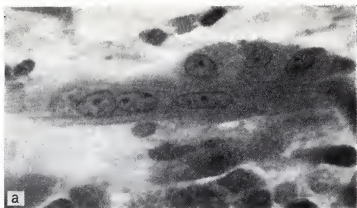
волокон развивалась поперечнополосатая исчерченность. Лучшее всего — раньше и в большем объеме — мышцы индуцировались при аутотрансплантации индуктора (прокрашенных мышц) в сальник. В этом случае поперечно исчерченные мышечные волокна возникали уже через 7 дней после операции. При аллотрансплантации же под кожу они возникали через 18 дней и в меньшем объеме. При ауто-трансплантации лимфоидно-плазматическая реакция была слабо выражена, а при аллотрансплантации — сильно.

Напомним, что сальник совершенно лишен мышц. В него входят мезотелий, жировые клетки, млечные пятна, состоящие из значительных скоплений лимфоидных клеток, полибластов, гистиоцитов, небольшого количества фибробластоподобных клеток, рассеянных сегментоядерных гранулоцитов, тучных клеток (у крыс), кровеносные и лимфатические сосуды (рис. 45).

При аутотрансплантации в сальник прокрашенная мышца фагоцитируется и резорбируется приблизительно в 2 раза быстрее, чем при пересадке под кожу. Соответственно этому быстрее происходит и новообразование мышц в сальнике. Оно начинается вокруг трансплантата, преимущественно там, где находятся млечные пятна. Рядом с фагоцитирующимся имплантатом через 3—5 дней после операции возникают клетки типа саркобластов с крупными светлыми ядрами с большими ядрышками. Они сливаются и образуют многоядерный синцитий и мышечные трубочки (рис. 46, а). Трубочки превращаются в многоядерные мышечные волокна с миофибриллами (рис. 46, б). Ядра располагаются вначале посередине, а затем по периферии волокна (рис. 46, в). Уже через 7 дней после операции и позднее в мышечных волокнах появляется поперечная исчерченность. Дифференцируются типичные поперечнополосатые волокна. Вначале они тонкие и иногда очень длинные, затем возникают толстые волокна. По мере фагоцито-

Рис. 46. Новообразование мышц в сальнике у кроликов после аутотрансплантации прокрашенных в трипановом синем и некритизированных кусков мышц бедра.

Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. а — миобласты и мышечные трубочки; внизу — макрофаги; 7 дней после операции. Ок.×10, об.×60; б — многоядерные мышечные волокна с миофибриллами; 10 дней после операции. Ок.×10, об.×20; в — дифференцированные мышечные волокна с ядрами, расположенными по периферии волокон; 14 дней после операции. Ок.×10, об.×20.



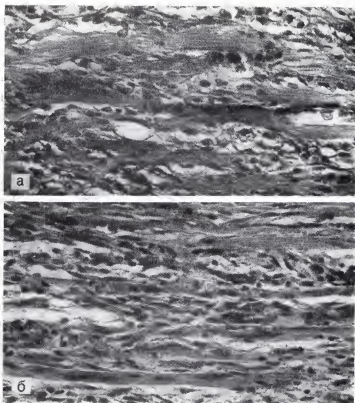


Рис. 47. Новообразование мышечных волокон, возникших под кожей после имплантации прокрашенных и некротизированных кусков мышц бедра у крыс.

а — дифференцированные мышцы через 13 дней после аутоотрансплантации индуктора; **б** — мышечные волокна, новообразовавшиеся через 18 дней после аллотрансплантации индуктора. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

за и резорбции трансплантата процесс новообразования мышечных волокон распространяется все дальше вглубь, как бы замещая трансплантат.

Сходным образом идет новообразование мышц и при аутоотрансплантации индуктора под кожу, но медленнее и в меньшем объеме. Вначале в капсуле, окружающей трансплантат, образуются недифференцированные мышечные волокна, затем они дифференцируются (рис. 47, а). При ал-

лотрансплантации процесс идет медленнее, мышечные волокна возникают более тонкие и при этом сильно выражена лимфоидно-плазматическая реакция (рис. 47, б).

Выводы

1. Имплантация под кожу кроликов и крыс инородного тела (куски целлоидина, агара) вызывают только реакцию асептического воспаления. Никакой индукции тканей не происходит.

2. Имплантация почки вызывает, помимо упомянутой реакции, иммуноморфологическую реакцию. Индукции тканей также не происходит.

3. Имплантация под кожу или в сальник кроликам и крысам кусков скелетной мышцы, некротизированной после обработки в 1% водном растворе трипанового синего в течение 48 ч, приводит к новообразованию саркобластов, мышечных трубочек, недифференцированных и дифференцированных скелетных мышечных волокон.

4. Быстрее и в более полном объеме мышцы новообразуются при аутотрансплантации некротизированных мышц в сальник, чем при аллотрансплантации их под кожу.

5. Новообразование мышц в указанных условиях идет, вероятно, путем индукции, а не регенерации из трансплантата, так как последний некротизирован и фагоцитируется макрофагами.

Опыты по индукции мышц миокардом

Используя метод Levander (1956, 1964) с прокрашиванием тканей в 1% растворе трипанового синего, мы поставили опыты, в которых в качестве индуктора были использованы куски миокарда. Сам Levander такие эксперименты не проводил. Первая публикация была сделана Bernhard (1959). Повторяя опыты Levander с индукцией эндометрия у крольчих, Bernhard для контроля пересаживал животным под кожу спины в течение 24 ч прокрашенные куски тканей сердца, легкого, печени и почки. Через 14 дней после операции он наблюдал в соединительнотканной капсуле вблизи трансплантированного эндометрия эпителиальные цисты типа слизистой оболочки эндометрия. Мышца сердца никакой индукции не вызывала. Возле куска легкого возникали хрящи и трубочки типа бронхиол, а около почки — скопления клеток, напоминающие гломерулы.

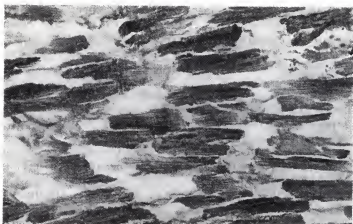


Рис. 48. Сердечная мышца кролика через 48 ч после обработки в 1% водном растворе трипанового синего и через 3 дня после имплантации под кожу. Некроз. Распад мышечных волокон на фрагменты.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

В наших опытах куски миокарда у кроликов прокрашивали в трипановом синем в течение 48 ч и аллотрансплантировали в соединительную ткань под кожу бока (Л. В. Полежаев, 1970а). После прокрашивания к моменту операции куски миокарда были полностью некротизированы, лишены ядер, или оставшиеся мышечные и соединительнотканые ядра были сильно пикнотизированы, мышечные волокна набухали, распадались на фрагменты, гомогенно окрашивались, поперечная исчерченность могла сохраняться, но резко изменялась, становилась грубой (рис. 48). В соединительнотканной капсуле, находящейся в состоянии асептического воспаления и отека, среди клеток активированной соединительной ткани уже через 3 дня после операции появлялись довольно крупные веретеновидные клетки с большим светлым ядром, крупным ядрышком, базофильной цитоплазмой (рис. 49, а). Они соединялись в цепочки (рис. 49, б) и далее, через 10 дней после операции, превращались в атипичные, довольно плотные мышечные волокна (рис. 49, в). Последние были довольно плотные, узкие, с миофибриллами, но без поперечной исчерченности, с удлинненными ядрами и крупными ядрышками. Их тело окрашивалось пикрофуксином по Ван-Гизону в желтый

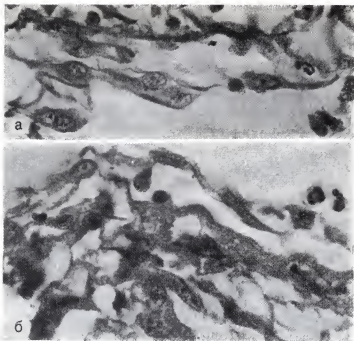


Рис. 49. Мышечные элементы и мышцеподобные структуры, новообразовавшиеся под кожей у кроликов после аллотрансплантации кусков миокарда, прокрашенных в трипановом синем и некротизированных.

а — саркобласты через 3 дня после операции. Окраска азур-II-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 60$; б — цепочки саркобластов через 3 дня после операции. Окраска — азур-II-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 60$; в — атипичные мышечные волокна через 10 дней после операции. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$; г — недифференцированные мышечные волокна в стенке капсулы. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

цвет, как обычные мышечные волокна. Они имели причудливую извитую форму (рис. 49, г), обусловленную структурой коллагеновых волокон капсулы. Иногда эти мышечные волокна были очень длинны, находились вдалеке от трансплантата и образовывали выстилку соединительнотканной капсулы. Ни поперечной исчерченности, ни вставочных пластинок в них не было.

В других случаях в капсуле возникали островки индуцированных недифференцированных мышцеподобных образований с синцитиальным строением (рис. 50, а). Они со-

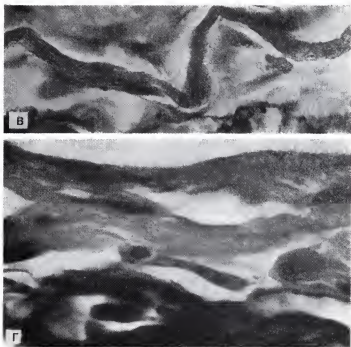


Рис. 49 (продолжение).

стояли из тонких и толстых сливающихся друг с другом волокон, с крупными светлыми ядрами, с крупными ядрышками, нежной мясистой саркоплазмой. Они залегали в более рыхлых участках капсулы или ее складках, где не было плотной, грубой коллагеновой ткани (рис. 50, б). Они не имели никакой связи с совершенно некротизированным и фагоцитирующимся трансплантатом и их найти можно было только при полной сериальной обработке всего изучаемого объекта (который резали вместе с окружающей его соединительной тканью фронтально), причем никогда нельзя было заранее знать, где, в каком участке можно встретить эти образования. Клеточные источники таких образований не установлены. Они могут быть гистиогенного или гематогенного происхождения. Ясно только, что это какие-то клетки внутренней среды, по терминологии А. А. Заварзина (1947).

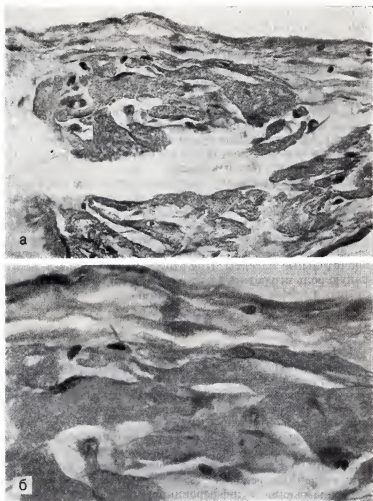


Рис. 50. Островки новообразованных мышцеподобных структур, возникшие в подкожной соединительной ткани у кроликов при имплантации прокрашенных в трипановом синем и некротизированных кусков миокарда у кроликов. Через 10 дней после операции.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. а — новообразованный недифференцированный синцитиальный островок. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$. б — то же. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

Следует отметить, что новообразованные мышцеподобные структуры очень сходны с теми недифференцированными мышечными волокнами, которые возникали в наших опытах с диатермокоагуляцией участка левого желудочка сердца у взрослых крыс и кроликов с применением некоторых стимуляторов регенерации (см. рис. 34) (Л. В. Полежаев и др., 1958, 1965, и др.).

Поставив эти опыты, мы в дальнейшем в течение нескольких лет повторяли их в экспериментах на кроликах и крысах. Прокрашенные куски миокарда пересаживали под кожу и в сальник, иногда оба куска рядом или вместе. Накопился значительный материал.

Из проведенных нами экспериментов можно сделать вывод, что при аллотрансплантации покрашенных кусков миокарда новообразования мышц или мышцеподобных структур не наблюдалось. Однако в тех случаях, когда куски покрашенных скелетных и сердечных мышц помещали рядом, возникали отдельные мышечные волокна или их значительные массивы. При этом трудно было определить, какую роль играют имплантированные покрашенные скелетные и какую — сердечные мышцы.

Выводы

1. Прокрашенными, обработанными в течение 48 ч в 1% водном растворе трипанового синего и некротизированными кусками миокарда, пересаженными под кожу или в сальник взрослым кроликам и крысам, вызывать новообразование мышечных волокон сердца или мышцеподобных структур весьма трудно, значительно труднее, чем так же покрашенными кусками скелетной мышцы. Обычно в этих опытах новообразования мышц не происходит.

2. Однако в некоторых случаях в опытах на кроликах при указанных условиях эксперимента удается получить новообразование недифференцированных мышц и мышцеподобных структур в подкожной соединительной ткани у кроликов. Эти новообразованные структуры очень напоминают те недифференцированные мышечные волокна, которые возникают в центре очага диатермокоагуляционного повреждения миокарда в опытах на крысах и кроликах.

3. При совместной пересадке покрашенных некротизированных кусков сердечной и скелетной мышцы новообразование мышечных волокон или мышцеподобных структур возле трансплантированного куска миокарда может про-

исходить, но при этом остается неясной роль каждого из этих индукторов.

Сказанное относится к результатам наших опытов, в которых куски миокарда аллотрансплантировались. Миокардиальные белки — сильный антиген, вызывающий сильную лимфоидно-плазматическую реакцию (В. С. Савельев и др., 1969), которую мы наблюдали в наших опытах. В связи с этим было бы весьма важно поставить опыты с аутоотрансплантацией кусков миокарда как индуктора. Такие опыты были осуществлены Н. П. Синицыным (1968). Он удалял большие участки левого или правого желудочка, вскрывал полость сердца у собак и накладывал на области операции заплаты из капронового мешочка, в который помещал мелко измельченные куски иссеченного миокарда. Аутоотрансплантат сильно стимулировал регенерацию мышцы сердца под заплатой. В регенератах трабекулярных и папиллярных мышц возникали хорошо дифференцированные поперечнополосатые мышечные волокна, которые длительно и стойко сохранялись. Регенерация их могла быть стимулирована аутоотрансплантатом мышцы сердца.

Индукция мышц в миокарде

В предыдущем разделе мы установили, что аллотрансплантированный кусок миокарда оказывает слабое формообразовательное действие на клетки тканей внутренней среды взрослых млекопитающих и что, возможно, при аутоотрансплантации этот эффект можно усилить. Однако эффект может также зависеть от места или области, в которую имплантировалась ткань индуктора. Наиболее важно было бы выяснить, возможна ли индукция мышечных волокон сердца в самом миокарде и, если возможна, то специфичен ли индуктор. На эти вопросы дают ответ результаты следующих наших опытов (Л. В. Полежаев, 1962, 1971).

Прежде всего напомним (см. предыдущие разделы данной главы), что при нанесении колото-резаных ран или при введении в миокард инородных тел (стальных и желатиновых игл) у взрослых кроликов, крыс и собак в очагах повреждения всегда возникают только соединительнотканые рубцы, мышечные волокна сердца не образуются. В наших опытах с повреждением мышцы левого желудочка сердца у взрослых крыс, кроликов и собак путем нанесения ожогов, получения экспериментально вызванного инфаркта, локального действия сильного вакуума в областях

повреждения также всегда возникали только рубцы (Л. В. Полежаев и др., 1965).

Все же мы поставили дополнительный контрольный опыт. У взрослых кроликов по нашей обычной методике (Л. В. Полежаев и др., 1958, 1965) вскрывали грудную клетку, разрезали перикард, обнажали сердце и в левом желудочке приблизительно на $\frac{1}{3}$ от вершины тонким глазным скальпелем делали карман размером 6×3 мм. В этот карман имплантировали стерильный кусочек батиста размером 5×3 мм. На рану сердца накладывали 1—2 шва. Животных забивали в разные сроки до 90 дней после операции.

Гистологическое исследование показало, что во всех случаях в области раны, в которой находится имплантированный кусочек батиста, вначале образуются грануляции, а позднее — плотный соединительнотканый рубец. Мышечные волокна не возникают. Однако присутствие инородного тела в виде кусочка батиста вызывает образование по соседству с ним многоядерных гигантских клеток инородных тел. Они имеют различную величину и форму, содержат от двух до нескольких десятков ядер, заключенных в единую цитоплазму (рис. 51). По-видимому, они образуются путем слияния цитоплазмы из мигрировавших к трансплантату полибластов (В. Г. Елисеев, 1959, и др.).

В некоторых случаях, располагаясь вдоль льняных нитей батиста, они имеют форму многоядерных мышечных волокон (см. рис. 51). Ядра их удлинённые, плотные, расположены неправильно. Цитоплазма окрашивается пикрофуксином в желтый цвет, как тело мышечного волокна, но не имеет ни миофибрилл, ни поперечной исчерченности. Через 3 нед после операции эти многоядерные клетки распадаются на отдельные одноядерные клетки, которые дегенерируют и исчезают.

Совсем другое получается, когда в миокард кроликов аллотрансплантировали куски скелетных мышц бедра, которые в течение 48 ч были обработаны в 1% водном растворе трипанового синего. В этом случае рядом с резорбирующимися трансплантатами образуются новые мышечные волокна.

Прежде всего следует напомнить и подчеркнуть, что ткани трансплантата морфологически полностью некротизированы. Мышечные волокна лишены ядер или оставшиеся ядра сильно пикнотизированы. Волокна области очень

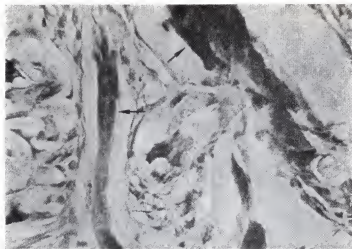


Рис. 51. Гигантские клетки инородных тел (стрелки), возникшие в миокарде кроликов после имплантации кусочков батиста; через 11 дней после трансплантации. Гигантские клетки напоминают мышечные волокна.

Окраска пирюфуксином по Ван-Гизону. Ок.×10, об.×40.

набухают, утрачивают свою нормальную структуру, гомогенно прокрашиваются, растрескиваются, распадаются на фрагменты (рис. 42). Трипановый синий из них диффундирует в окружающую ткань и она погибает: мышечные волокна сердца и элементы соединительной ткани некротизируются (рис. 52). Через 1—2—3 дня по мере исчезновения красителя имплантат атакуется множеством сегментоядерных гранулоцитов, которые быстро распадаются, образуя детрит. Затем появляются лимфоциты, полибласты, многоядерные клетки инородных тел, заглатывающие краситель и детрит. Макрофаги активно фагоцитируют некротизированные мышечные волокна трансплантата, которые полностью исчезнут через 25—30 дней после операции, а через 45—90 дней на его месте будут лежать только «пигментные» макрофаги и гигантские клетки.

Вокруг имплантата в виде муфты образуется толстая многослойная капсула грануляционной ткани, в которую входят элементы соединительнотканного и мышечного происхождения (рис. 53) и сосуды, переполненные кровью.



Рис. 52. Аллотрансплантация в миокард кроликов прокрашенного в трипановом синем и некротизированного куска скелетной мышцы. Через день после операции.

Слева — толстые некротизированные мышечные волокна имплантата; справа — разрушенные мышечные волокна сердца реципиента. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

Несмотря на то что в ряде мест из миогенных клеток возникает много тонких недифференцированных мышечных волокон, они так сильно сжаты плотной быстро развивающейся соединительной тканью, что не могут дифференцироваться и остаются зажатыми в рубце. Дальнейшая судьба их неизвестна: либо они атрофируются и погибают, либо их жизнеспособность сохраняется, но мышечных волокон они не образуют.

Наружные слои мышц, окружающие имплантат, и разрушенные вокруг него мышцы сердца изменяются не так сильно. Они частично дедифференцируются: фрагменты мышечных волокон разделяются по вставочным дискам, очень светлеют, поперечная исчерченность в них исчезает, миофибриллы распадаются на мелкие зерна и сохраняются лишь по периферии волокна, ядра приобретают эмбриональный вид — светлеют, оболочки их становятся ясно очерченными, ядрышки отчетливо выделяются (рис. 54, а). Через 10 дней после операции и позже они начинают редифференцироваться. В них возникают миофибриллы, по-

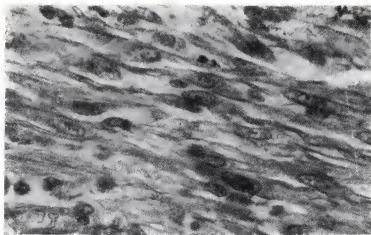


Рис. 53. Миогенные грануляции, возникшие в миокарде кроликов вокруг имплантированных прокрашенных трипановым синим и некротизированных кусков скелетных мышц. Через 10 дней после операции.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

перечная исчерченность, они становятся более плотными, фрагменты соединяются по вставочным дискам. Наблюдается множественное амитотическое деление ядер (рис. 54, б). Мышцы имеют как бы омоложенный вид, сочны даже через 45—90 дней после операции. Однако от культей мышц, разрезанных скальпелем во время операции, регенерации не происходит.

Наибольший интерес представляют процессы, происходящие по соседству с имплантатом. Последний окружается лимфатической жидкостью, а через 3—5 дней после операции довольно рыхлой соединительнотканной сумкой или капсулой. В ней находятся полибласты, гистиоциты, фибробласты и вскоре появляется довольно много саркобластов. Кроме того, имеются разного размера гигантские многоядерные клетки. Полибласты, располагающиеся по соседству с имплантатом, начинают изменяться. Круглое или овальное ядро становится светлым, клетки хроматина распыляются, возникают 1 или 2 крупных ядрышка, яснее очерчивается ядерная оболочка. Цитоплазма образует тол-

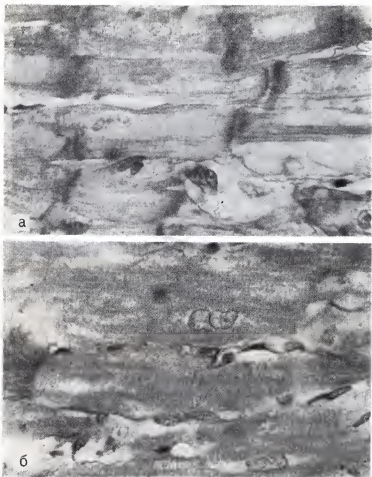


Рис. 54. Мышечные волокна сердца кролика, находящиеся в зоне вне имплантированных прокрашенных в трипановом синем и некротизированных скелетных мышц и окружающих их мио-
генных грануляций.

а — дедифференцированные мышечные волокна, исчезновение миофибрилл и поперечной исчерченности через 10 дней после операции; б — редифференцировка мышц, amitosis мышечных ядер, через 24 дня после операции. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизопу. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

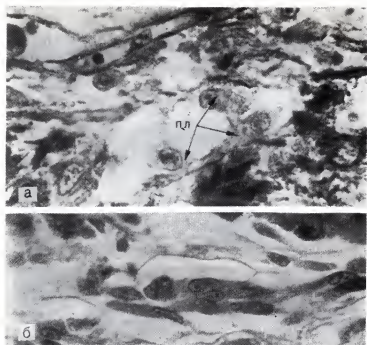


Рис. 55. Новообразование мышц в миокарде кроликов возле аллогрансплантированных прокрашенных трипановым синим и некротизированных скелетных мышц.

а — полибласты (пл) с базофильными отростками цитоплазмы через 3 дня после операции; б — цепочки саркобластов через 5 дней после операции; в — мышечный синцитий, саркоплазма базофильная через 24 дня после операции; ядра сгруппированы в середине волокна; г — мышечные волокна с миофибриллами и поперечной исчерченностью через 30 дней после операции. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 60$.

стые базофильные отростки, которые соединяются друг с другом (рис. 55, а). Далее, через 10—13 дней после операции появляются уже удлинённые веретеновидные саркобласты с базофильной цитоплазмой и овальными ядрами с крупными ядрышками. Они сливаются друг с другом, образуя цепочки и группы (рис. 55, б). Возникают массивы из не вполне дифференцированных островков и пакетов, состоящих из отдельных волокон, их групп и связок или пакетов. Через 13—24 дня объём новообразованных мышц увеличивается, иногда по размеру достигая объёма имплантата, который к этому времени сильно разрушается макро-

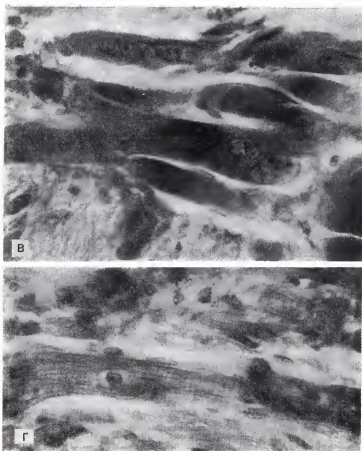


Рис. 55 (продолжение).

фагами и резорбируется. Новообразованные мышечные волокна имеют типичный для миокарда синцитиальный характер, волокна разветвляются и соединяются друг с другом. Они имеют очень базофильную саркоплазму, молоды и резко отличаются от мышечных волокон реципиента. Эти волокна толсты, гигантского размера, содержат обильное количество эмбрионального типа ядер, которые часто лежат группами или цепочками подобно их расположению в молодом скелетно-мышечном волокне (рис. 55, в). Ново-

образованные мышечные волокна представляют собой как бы гибридные сердечно-скелетные волокна, которые нам никогда не приходилось наблюдать в других опытах по регенерации миокарда. Через 25—30 дней после операции в них появляется слабо развитая поперечная исчерченность (рис. 55, г). Через 45—90 дней после операции они распадаются и область операции заполняется рубцовой соединительной тканью. На их месте возникают макрофаги, гигантские клетки и миоцит Аничкова.

Выводы

1. Под влиянием индуктора — прокрашенных трипаповым синим некротизированных скелетных мышц, аллоимплантированных в миокард взрослым кроликам, можно вызвать новообразование довольно значительных по размеру островков и пакетов слабо дифференцированных мышечных волокон, независимо от культей мышц краевой зоны.

2. При нанесении колото-резаных ран или при введении в миокард кроликов стальных или желатиновых игл в очагах повреждения возникают только рубцы.

3. При имплантации в миокард кроликов кусочков батиста возникает множество многоядерных гигантских клеток инородных тел, которые далее распадаются. Однако мышечные волокна при этом не образуются.

4. Трансплантация прокрашенных некротизирующих мышц в миокард кроликам вызывает частичную дедифференцировку, массовые амитозы мышечных ядер в миокарде, как бы его омоложение.

Дальнейшие опыты по индукции мышц в миокарде

Как было видно, при аллотрансплантации в миокард взрослых кроликов куска прокрашенной некротизированной скелетной мышцы вблизи имплантата независимо от мышц краевой зоны происходит новообразование мышечных волокон. Они отличались своеобразием: были сходны и с сердечными и со скелетными мышечными волокнами, были как бы гибридными и не вполне дифференцированными. У них была слабо выражена поперечная исчерченность и не было вставочных дисков. Поэтому возник вопрос, нельзя ли попытаться усилить их дифференцировку.

Опыты были поставлены на взрослых кроликах породы шиншилла по уже описанной методике. В карман, сделанный в левом желудочке сердца, аутооттрансплантировали кусочек мышцы бедра размером $5 \times 3 \times 3$ мм, предварительно прокрашенный в 1% водном растворе трипанового синего в течение 48 ч. Как и прежде, животных забивали в разные сроки опыта до 24 дней после операции. Исходя из данных Levander (1956, 1964) по индукции скелетных мышц, а также из данных нашей лаборатории по индукции костной и скелетно-мышечной ткани, мы предполагали, что при аутооттрансплантации результаты эксперимента будут более четкими и определенными, чем при аллотрансплантации. Наши предположения подтвердились.

В опыте с аутооттрансплантацией прокрашенной некротизированной скелетной мышцы в миокард кроликов отмечалось новообразование дифференцированных мышечных волокон, причем в ряде случаев в значительном объеме. Процесс протекал следующим образом. Как и прежде, к моменту операции прокрашенные мышцы морфологически были полностью некротизированы. В дальнейшем они инвазировались сегментоядерными гранулоцитами, лимфоцитами, полибластами и уничтожались макрофагами. Окружающая их толща мышечных волокон сердца реципиента под влиянием токсического действия трипанового синего также некротизировалась и распадалась в первые дни после операции (рис. 56). Затем в этой зоне возникали миогенные грануляции, которые далее уплотнялись в связи с развитием грубой волокнистой ткани коллагенового рубца. В этой ткани можно было видеть много миогенных элементов и даже тонких недифференцированных волокон, но они не могли далее дифференцироваться. От культей мышц образовывалось много тонких недифференцированных отростков, по-видимому, с amitotически разделившимися попарно лежащими ядрами. Но отростки не могли прорасти плотный барьер рубца (рис. 57). Мышечные волокна, находящиеся далее от зоны операции, были как бы омоложены, содержали молодого типа светлые ядра с крупными ядрышками.

Наиболее важные изменения наблюдались в зоне, непосредственно окружающей некротизированный трансплантат, вдали от мышц краевой зоны повреждения. Здесь среди клеток соединительной ткани через 5—7 дней (иногда и позже) после операции появлялись саркобласты. Они были двух типов: типа кардиосаркобластов и типа скелет-



Рис. 56. Участок из сердца кролика через 3 дня после операции.

Слева — толстые некротизированные, прокрашенные трипановым синим аутотрансплантированные скелетные мышечные волокна, справа — тонкие некротизированные мышечные волокна сердца. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

ных саркобластов. Первые представляют собой короткие толстые клетки и небольшие группы их с крупными светлыми ядрами с заметными ядрышками и базофильной цитоплазмой (рис. 58, а). Позднее, через 9 дней после операции, количество их увеличивается, они растут и образуют синцитий (рис. 58, б). Они состоят из ясно отделяющихся друг от друга клеток с крупными одиночно или попарно лежащими светлыми ядрами с заметными ядрышками и очень сходны с сердечными миоцитами. Они лежат в местах разрежения соединительной ткани. В ряде случаев между отдельными клетками видны перегородки, очень сходные с вставочными пластинками. По ходу процесса они увеличиваются в размере и в них появляется ясно выраженная фибриллярность и поперечная исчерченность (рис. 58, в). Для них характерно центральное расположение ядер и обилие анастомозов. Форма их может быть очень неправильной: в волокнах могут быть утолщения, утоньшения и различные разветвления. Иногда они образуют большие массивы (рис. 58, г).



Рис. 57. Тонкие недифференцированные отростки с ядрами (стрелки), образовавшиеся от культей мышечных волокон в зоне рубца вокруг имплантированного куска прокрашенных и некротизированных скелетных мышц через 15 дней после операции.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

Эти новообразованные мышцы сердечного типа. Однако наряду с ними возникают также мышцы скелетного или гибридного, скелетно-сердечного, типа.

Неподалеку от некротизированных, фагоцитирующихся мышц трансплантата в местах разрежения грануляционной ткани возникают длинные веретеновидные саркобласты с базофильной цитоплазмой и молодыми ядрами (рис. 59,а). Они образуют пучки и связки. Далее, через 7 дней после операции, сливаясь, они образуют мышечные трубочки и многосимпласты. В середине их находится много светлых молодых ядер с крупными ядрышками. Характерно, что эти ядра лежат цепочками и группами, как у скелетных мышечных элементов (рис. 59,б). В них возникают миофибриллы и поперечная исчерченность (рис. 59,в).

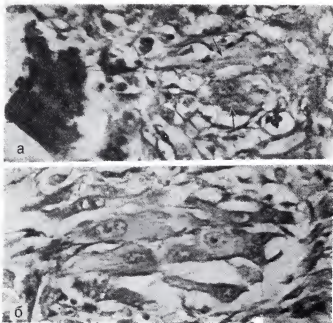


Рис. 58. Новообразование мышечных элементов в миокарде кроликов при аутотрансплантации кусков скелетных мышц, в течение 48 ч обработанных 1% водным раствором трипанового синего и некротизированных. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

а — толстые и короткие саркомеры сердца (стрелки); через 3 дня после операции. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; б — мионуклеи с центрально расположенными ядрами. Через 9 дней после операции. Окраска гематоксилин-эозином; в — мышечные волокна с миофибриллами, поперечной исчерченностью, анастомозами и ядрами, расположенными в середине волокна, через 22 дня после операции. Окраска — пикрофуксином по Ван-Гизону; г — пучки толстых и тонких разветвляющихся и анастомозирующих дифференцированных мышечных волокон; центрально расположенные ядра. Через 22 дня после операции. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону.

В ряде случаев новообразованные мышцы состоят из больших скоплений, островков или массивов, которые находятся в местах разрежения соединительной ткани и окружены плотным толстым кольцом рубцовой ткани (рис. 60,а). Они совершенно не связаны ни с краевой зоной мышц реципиента, ни с полностью некротизированным имплантатом. По своей структуре они как бы гибридные: толсты, длинные, но образуют анастомозы; ядра в них то лежат одиночно и посередине волокна, как у сердечных

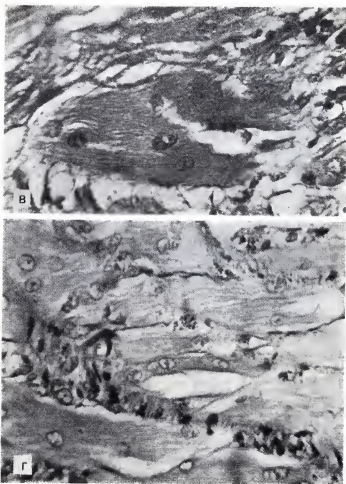
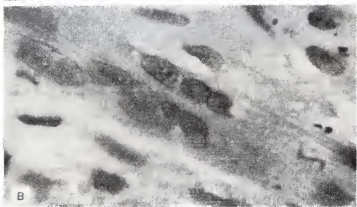
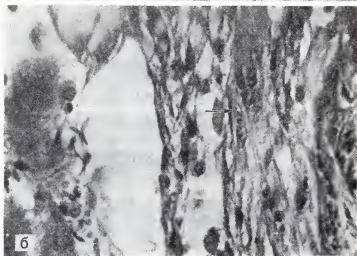


Рис. 58. (продолжение).

Рис. 59. Новообразование мышечных элементов скелетного и гибридного, скелетно-сердечного, типов в миокарде кролика возле аутотрансплантированных прокрашенных и некротизированных скелетных мышц:

а — цепочки веретеновидных саркобластов (стрелки) через 15 дней после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$; б — многоядерные миосимпласты (стрелки) через 7 дней после операции. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$; в — многоядерное мышечное волокно с поперечной исчерченностью через 11 дней после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 90$.



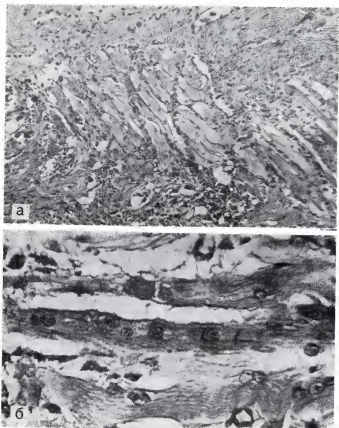


Рис. 60. Массив новообразованных мышечных волокон, окруженный плотной рубцовой тканью, неподалеку от имплантата.

а — общий вид через 9 дней после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 8$; б — мышечные волокна из массива новообразованных мышечных волокон. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

мышц, то по периферии и группами, как у скелетных; вставочных дисков в них нет (рис. 60, б).

Поскольку имплантат был некротизирован, вряд ли можно предполагать, что эти новообразованные мышцы скелетного или скелетно-сердечного типа возникли из переживших каким-то образом элементов имплантата.

Также и о новообразовании мышц сердечного типа вряд ли можно предположить, что они возникли из переживших каким-то образом мышц реципиента, поскольку они располагаются вдали от мышц краевой зоны, отделены от них плотным кольцом рубца и можно проследить весь процесс их регенерации.

Более вероятно, что новообразованные мышцы индуцированы имплантатом. Гибридный же характер их зависит от одновременного влияния на процесс их формирования ткане- (органо) специфических факторов имплантата (скелетных мышц) и миокарда.

Выводы

1. При аутоимплантации в миокард кроликов кусков скелетных мышц, в течение 48 ч прокрашенных в 1% водном растворе трипанового синего и некротизированных, трансплантаты фагоцитируются и резорбируются. Одновременно они вызывают новообразование иногда значительных массивов мышечных волокон.

2. Последние бывают сердечного, скелетного и сердечно-скелетного, гибридного типа. Поскольку имплантаты были некротизированы, а от культей мышц краевой зоны регенерации не было, весьма вероятно, что новообразованные мышцы были индуцированы и что на характер их структуры влияли факторы как трансплантата, так и местные, миокарда.

Новообразование мышечных волокон и стимуляция восстановительных процессов при дифтерийном миокардите у кроликов

Мы видели, что при имплантации прокрашенных некротизированных скелетных мышечных волокон в миокард здоровых кроликов можно вызвать новообразование мышечных волокон вблизи имплантата и частичную дедифференцировку, как бы омоложение мышечных волокон сердца в отдалении от трансплантата. Вместе с тем мы уже отмечали, что при дифтерийном миокардите у кроликов путем введения гидролизата миокарда и некоторых других препаратов можно стимулировать восстановительные процессы и до известной степени нормализовать структуру перерожденных мышечных волокон сердца. Возникает вопрос, можно ли вызвать новообразование мышечных во-

локон и нормализацию поврежденной структуры миокарда при имплантации в миокард кусков прокрашенных некротизированных скелетных мышц или других тканей при дифтерийном миокардите у кроликов. Эксперименты показали, что это возможно (Л. В. Полежаев, 1975в).

Методика эксперимента была сходна с ранее описанной. У взрослых кроликов самцов и самок массой 3,5—5,4 кг однократно вводили в ушную вену дифтерийный токсин, полученный в Московском микробиологическом институте им. И. И. Мечникова, в дозе 0,3 мл/кг в разведении 1:1000 0,9% физиологическим раствором. У них в 100% случаев развивался дифтерийный миокардит. Затем через 10—14 дней (максимум развития миокардита) или через 6—7½ мес после введения токсина, когда у животных все еще сохранялись явления миокардита, им делали операции на сердце в условиях строгой асептики под уретановым наркозом. В обнаженном сердце в левом желудочке глазным ножиком делали узкий карман длиной 5—6 мм и шириной 2 мм. В карман через толстую иглу (диаметром 1,5 мм) шприцем с ввинчивающимся поршнем вводили измельченные ткани в объеме 0,05—0,1 см³. На рану сердца накладывали 1—2 шва атравматической иглой АКИ № 40. Раны зашивали. В течение 5 дней кроликам делали инъекции пенициллина по 30 000 ЕД. Для имплантации брали куски мышц бедра отдельно для каждого животного. Куски обрабатывали в 1% водном растворе трипанового синего марки «Gurr»-2691 в течение 48 ч. Прокрашенную ткань ополаскивали дистиллированной водой и мелко измельчали ножницами и аутотрансплантировали в миокард.

В других опытах от других, здоровых кроликов выделяли верхние шейные и другие спинномозговые узлы и стволы вагусного нерва, помещали на 1½ ч в упомянутый раствор трипанового синего, ополаскивали в дистиллированной воде и на 5—7 дней помещали в 0,5% раствор формалина для снижения антигенности, затем отмывали дистиллированной водой, измельчали и помещали в шприц. Имплантировали нервную ткань с целью выяснения, возможно ли повлиять тканеспецифически на поврежденную токсином нервную систему, регулирующую восстановительные процессы в миокарде, и неспецифически повлиять на поврежденный токсином миокард и вызвать новообразование мышечных волокон в очаге повреждения сердца.

Животных забивали в сроки от 7 до 29 дней после операции на сердце. Из сердца вырезали куски передней

стенки левого желудочка вместе с имплантатом. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

В результате введения токсина и выполнения операции на сердце из 22 оперированных кроликов погибло 10 как во время операции, так и вскоре после нее. Кроме оставшихся после операции животных, были еще использованы кролики, не оперированные после введения токсина.

Результаты эксперимента

В контроле, т. е. после введения кроликам дифтерийного токсина, как через 10 дней, так и через 7 мес в мышце сердца возникали отек, стаз, явления зернистой, вакуольной и гиалиновой дегенерации, глыбчатый распад, миолиз, грануляционная и рубцовая ткань в очагах некроза (рис. 61). В опыте с аутотрансплантацией в поврежденный токсином миокард прокрашенной мышцы имели место новообразование мышечных волокон и выраженная нормализация поврежденной структуры миокарда.

Как и в ранее описанных опытах, после обработки трипаповым синим куски скелетной мышцы морфологически были некротизированы. После трансплантации они пропитывались серозным экссудатом, инфильтрировались эритроцитами и лейкоцитами и уничтожались макрофагами. Через 8 дней рядом с ними кое-где возникали саркобласты типа кардиосаркобластов (рис. 62,а) или типа скелетных саркобластов (рис. 62,б). В первом случае это были короткие, довольно толстые клетки, содержащие посередине расположенные ядра с крупными ядрышками. Во втором случае это были сливающиеся в цепочки длинные веретеновидные клетки с продолговатыми ядрами. Через 11 дней саркобласты образовывали довольно длинные узкие многоядерные связки (рис. 62,в), а через 15 дней после операции из них формировались мышечные волокна с миофибриллами и иногда с поперечной исчерченностью. Ядра в них располагались поодиночке или группами посередине или по периферии волокна. Вставочные диски не возникали, но волокна образовывали миосинцитий. Это были как бы гибридные, скелетно-сердечные, мышечные волокна. Они находились между некротизированной тканью трансплантата, среди макрофагов и никак не были связаны с культиями мышц краевой зоны. Объем новообразованных мышц был невелик, он зависел от небольшого объема имплантата и

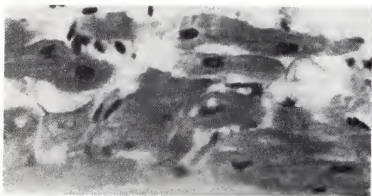


Рис. 61. Мышца сердца кролика через 120 дней после введения дифтерийного токсина. Зернистое и гиалиновое перерождение, пикноз ядер, отек, миолиз.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

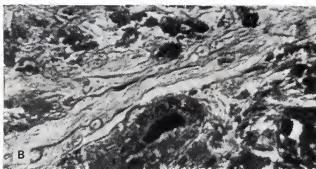
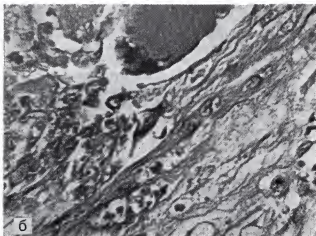
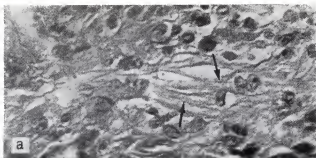
малого размера узкого миокардиального кармана, куда он был введен через толстую иглу шприца. Вероятно, если бы увеличить размер кармана и объем имплантата, то соответственно увеличился бы и размер новообразования мышц, как это было в других наших опытах.

Имплантированные некротизированные скелетные мышцы оказывали значительное влияние на состояние всего поврежденного токсинном миокарда. Явления зернистой, вакуольной и даже гиалиновой дегенерации сглаживаются и исчезают, структура мышечных волокон принимает более нормальный вид уже через 8 дней после операции (рис. 63,а). В них восстанавливаются миофибриллы и поперечная исчерченность, ядра увеличиваются, становятся светлыми, в них появляются крупные ядрышки. На месте распавшихся участков мышц возникают рубцы, а между мышечными волокнами — фиброзная ткань и толстые кол-



Рис. 62. Новообразование мышечных элементов при дифтерийном миокардите у кроликов после аутоотрансплантации в миокард куска скелетной мышцы, обработанной 1% водным раствором трипанового синего в течение 48 ч и некротизированной.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$. а — саркобласты гила кардиосаркобластов (стрелки) через 8 дней после операции; б — саркобласты типа скелетных саркобластов через 8 дней после операции; в — мышечные волокна с миофибриллами через 15 дней после операции. Рядом с ними темные макрофаги и остатки мышц трансплантата.



лагеновые волокна. Особенно изменяются мышцы, окружающие имплантат. Они сильно дедифференцируются, как бы омолаживаются, уподобляются эмбриональным. В середине мышечных волокон исчезают миофибриллы, вставочные пластинки либо исчезают, либо занимают косое, а не перпендикулярное к длинной оси волокна положение, ядра становятся молодыми. Очень многие ядра amitotически делятся. Кроме того, возникают настоящие митозы мышечных ядер (рис. 63,б). Особенно много профаз (рис. 63,в), но видны также нормальные метафазы (рис. 63,г). Митозы окружаются светлыми двориками саркоплазмы, в которых совершенно исчезают миофибриллы.

В опыте с аллотрансплантацией формализированной нервной ткани в поврежденный токсином миокард кроликам никакого новообразования мышечных волокон ни около имплантата, ни от культей мышц сердца краевой зоны не было. Ткани имплантата фагоцитировались макрофагами и очаги повреждения рубцевались. Однако имплантат сильно влиял на перерожденную мышцу сердца реципиента и обуславливал ее нормализацию. Происходило сглаживание и исчезновение зернистой, вакуольной и даже гиалиновой дегенерации. Наблюдалась частичная дедифференцировка, а затем редифференцировка мышечных волокон, возникало много амитозов мышечных ядер, особенно в зонах, окружающих имплантат. Если через 10 дней после введения токсина было 2—3% amitotически делящихся мышечных ядер сердца, то после имплантации в миокард нервной ткани их становилось 8—15% во все сроки наблюдения от 7 до 29 дней после операции. Однако при этом ни в одном случае не были видны митозы мышечных ядер.

Итак, даже при дифтерийном миокардите у взрослых кроликов можно экспериментально вызвать новообразование мышечных волокон в очагах повреждения путем имплантации в миокард прокрашенных трипановым синим некротизированных кусков скелетных мышц. При этом под влиянием имплантатов мышц происходит значительная нормализация перерожденной мышечной ткани сердца вплоть до образования не только множества амитозов, но даже настоящих митозов мышечных ядер. Имплантация формализированной нервной ткани не вызывает в перерожденном миокарде новообразования мышечных волокон и приводит к несколько более слабо выраженной нормализации структуры миокарда, чем имплантация мышц. Замечательно, что имплантация прокрашенных скелетных

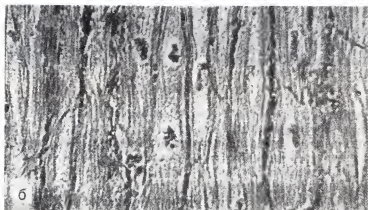
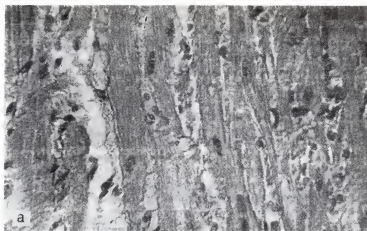


Рис. 63. Нормализация мышечных волокон сердца после их перерождения, возникшего через 10 дней после введения кроликам дифтерийного токсина и после трансплантации в миокард некротизированных прокрашенных трипановым синим скелетных мышц. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; а — 8 дней после трансплантации; сглаживание явлений дегенерации. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$; б — 15 дней после трансплантации; значительная нормализация мышечных волокон и исчезновение явлений дегенерации, частичная дедифференцировка мышечных волокон: в середине волокон исчезают миофибриллы, вставочные диски располагаются косо, либо исчезают, митозы мышечных ядер. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$; в — профаза мышечного ядра. Ок. $\times 10$, об. $\times 90$; г — метафазы мышечных ядер. Ок. $\times 10$, об. $\times 90$.

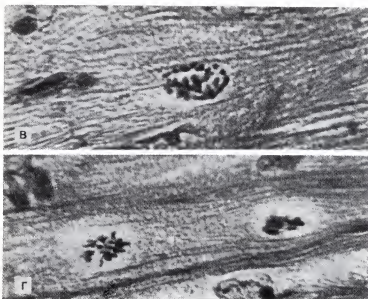


Рис. 63. (продолжение).

мышц вызывает более глубокие изменения в поврежденном дифтерийным токсином миокарде, чем в здоровом, интактном: в первом случае возникает более глубокая дедифференцировка мышечных волокон, чем во втором, и, помимо амитозов, появляются митозы мышечных ядер. По-видимому, повреждение мышцы сердца токсином создает лучшую предпосылку для дальнейшего частичного разрушения и дедифференцировки мышцы сердца, чем в интактном, более резистентном к повреждению миокарде. Действует ли имплантат нервной ткани на поврежденный миокард непосредственно или через нервный аппарат реципиента, остается невыясненным и требует дальнейших исследований.

Источники новообразования мышц (авторадиографическое исследование)

Ряд вышеприведенных экспериментов показал, что при имплантации в миокард здоровых кроликов и кроликов с дифтерийным миокардитом кусков скелетных мышц, про-

крашенных трипановым синим в течение 48 ч, в очагах повреждения рядом с имплантатом образуются саркобласты и мышечные волокна. Поскольку имплантаты морфологически некротизированы, а по данным Levander (1956, 1964), они утрачивают способность к поглощению кислорода уже через 6—17 ч после обработки в красителе, и поскольку регенерации от культей мышц не происходит, есть основания считать, что новообразующиеся мышечные элементы возникают путем индукции из каких-то немиогенных или миогенных, но не способных ко вторичной дифференцировке элементов. Вместе с тем все же нельзя полностью исключить возможность того, что после обработки в красителе какие-то элементы сохранили свою жизнеспособность, пережили и явились источником регенерации мышц, а не индукции.

Итак, происходит новообразование мышечных элементов в условиях наших опытов путем регенерации или индукции или обоими путями? Ответить на эти вопросы можно, пометив клетки индуктора или реципиента. Такие опыты были нами поставлены, и результаты их будут приведены ниже.

Вообще вопрос об источниках регенерации скелетных мышц, согласно исследованиям последних лет (Mauro e. a., 1970), еще не решен. Высказаны три основные гипотезы о том, что при регенерации скелетных мышц саркобласты могут возникать: 1) из собственно мышечных элементов — мышечных ядер с окружающим их участком саркоплазмы, 2) из клеток-сателлитов, лежащих под сакролеммой мышечного волокна и не имеющих ни миофиламентов, ни миофибрилл, и 3) из каких-то гематогенных элементов. Как уже неоднократно отмечалось, сердечная мышца у взрослых млекопитающих при обычных условиях повреждения не регенерирует. П. П. Румянцев (1973) считает, что в ядрах культей мышц сердца синтез ДНК и митотическая активность необратимо репрессированы. Клетки-сателлиты в сердечно-мышечных волокнах не обнаружены.

Таким образом, вопрос об источниках регенерации скелетных и сердечных мышечных волокон сложен и его необходимо проанализировать по частям.

В этом опыте для метки клеток был использован предшественник синтеза ДНК ^3H -тимидин. Эксперимент проводился на взрослых крысах самцах массой 200—250 г. Им внутривенно вводили ^3H -тимидин в дозе 1 мКи/г (удельная активность 5,5 Ки/ммоль). В обычных условиях

асептики под эфирным наркозом им аутооттрансплантировали в сальник куски скелетных мышц бедра, покрашенные в 1% водном растворе трипанового синего в течение 48 ч. Как обычно, после этого мышцы были морфологически некротизированы. Опыт длился 6 дней, т. е. то же время, в течение которого, как показали наши предварительные опыты (Л. В. Полежаев, 1971), после пересадки покрашенных мышц в сальнике новообразуются саркобласты, миосимпласты и мышечные трубочки. За это время ядра клеток, включившие ^3H -тимидин, могут несколько раз разделиться, а метка разбавиться, но все же будет заметной. Мечеными мы считали те клетки, над ядрами которых было не менее 7—8 зерен серебра. Было поставлено две серии опытов, по 3 крысы в каждой.

В первой серии опытов крысам имплантировали в сальник покрашенную мышцу, через 6 дней их забивали, причем за 2 ч до забоя внутрибрюшинно вводили изотоп, который включался в ДНК-синтезирующие ядра. Результат был вполне определенным. В некротизированные мышцы имплантата никакого включения не было (рис. 64). Имплантат подвергался фагоцитозу макрофагами. Рядом с ним в разных местах возникали новообразованные мышечные элементы. В ядра мышечных трубочек изотоп не включался, в них синтез ДНК прекращался. В ядра же отдельных одиночных клеток, полибластов, гистиоцитов, фибробластов и, вероятно, саркобластов, которые было трудно точно отличить под световым микроскопом от фибробластов, изотоп хорошо включался: над ними метка была интенсивная — от 50—80 зерен серебра над ядром (рис. 65). Эти данные полностью соответствуют литературным, показывающим, что одипочные клетки соединительной ткани и саркобласты синтезируют ДНК и интенсивно делятся, а после слияния саркобластов и образования мышечных трубочек синтез ДНК в их ядрах прекращается и происходит синтез сократительных белков (Stockdale, Holtzer, 1961; Loeffler, 1969a, b; Мауго е. а., 1970, и др.).

Во второй серии опытов крысам вначале вводили ^3H -тимидин, а затем через 2 ч после этого, когда клетки реципиента включали его и свободного изотопа в тканях не оставалось, в сальник имплантировали куски покрашенных мышц. Через 6 дней животных забивали. В этом опыте некротизированный имплантат также не включал изотоп. Метка наблюдалась не только над ядрами одиночных клеток, но и над ядрами новообразованных миосимпластов

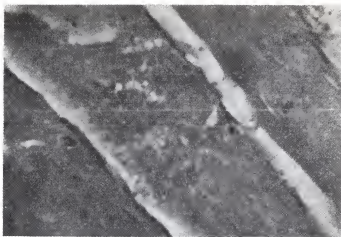


Рис. 64. Авторадиография скелетных мышц крысы, обработанных 1% водным раствором трипанового синего в течение 48 ч. Через 6 дней после пересадки в сальник. За 2 ч до забоя животным внутривенно вводили ^3H -тимидин в дозе 1 мкК/г массы тела. Отсутствие включения изотопа.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, об. $\times 90$.

и мышечных трубочек (рис. 66, а, б, в, г, д). Эта метка была уже разбавленной: над ядром насчитывалось не 50—80, а 7—15 зерен серебра. Этот опыт свидетельствует о том, что после введения изотопа пометились какие-то клетки реципиента, находящиеся в сальнике или мигрировавшие в него из других областей тела животного. Эти немиогенные клетки превратились в миобласты, образовавшие мышечные трубочки. Следовательно, имела место индукция скелетных мышечных волокон под влиянием специфического индуктора — прокрашенных некротизированных мышц имплантата.

Реагирующим материалом клеток реципиента могут быть местные клетки сальника, наиболее вероятно — полибласты, возможно возникшие из каких-то лимфоидных элементов. Или это могут быть какие-то гематогенные элементы, мигрировавшие в сальник к имплантату с током крови. Об этой возможности свидетельствует факт, что после введения ^3H -тимидина и забоя животных через 2 ч многие клетки в мазках костного мозга содержат густую метку.

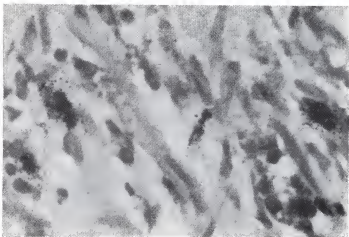


Рис. 65. Авторадиография клеток соединительной ткани и новообразованных скелетных мышц в селезенке через 6 дней после трансплантации куска скелетных мышц, обработанных трипановым синим. За 2 ч до забоя животных внутрибрюшинно вводили ^3H -тимидин. Ядра новообразованных мышечных волокон не мечены. Клетки соединительной ткани содержат густую метку.

Окраска гематоксилин-эозином. Ок. $\times 7$, Об. $\times 90$.

Возможно, что метятся также так называемые стволовые клетки или их потомки.

Так или иначе, приведенные данные свидетельствуют об индукции мышц из немиогенных элементов, поскольку саркобластов нет ни в селезенке, ни в крови животного. В связи с этим подтверждаются, с одной стороны, данные о возможном гематогенном происхождении саркобластов в процессе регенерации скелетных мышц (Bateson e. a., 1967; Sloper e. a., 1970), с другой, становится возможным высказать гипотезу о том, что клетки-сателлиты возникают из подобных же гематогенных элементов [полибласты (?), стволовые клетки (?)], мигрировавших к интактным или регенерирующим скелетным мышцам, вошедших в их состав и далее превратившихся в клетки-сателлиты и в собственно мышечные элементы. Эта гипотеза может быть проверена экспериментально. В случае ее подтверждения будет установлен новый источник и новый механизм образования скелетных мышц. Исследование этих вопросов — дело будущего.

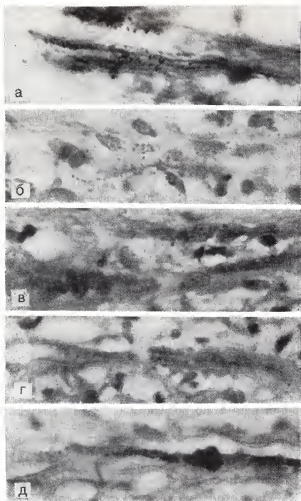


Рис. 66. Авторадиография новообразованных скелетных мышц в сальнике. ^3H -тимидин вводили за 2 ч до пересадки в сальник куска мышц, обработанных трипановым синим. Животных забивали через 6 дней после операции. Ядра новообразованных мышц содержат метку (фокус наведен на зерна серебра, а не на тело клетки).

а, б, в, г, д — разные случаи мечения ядер мышечных волокон. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 7$, об. $\times 90$.

Выводы

1. При аутотрансплантации в сальник взрослым крысам покрашенных трипановым синим некротизированных кусков скелетных мышц происходит новообразование мышечных трубочек и мышечных волокон из немиогенных клеток реципиента, предварительно меченных ^3H -тимидином.

2. Следовательно, новообразование мышечных элементов в условиях подобных опытов происходит путем индукции.

Приведенные данные не отрицают других возможных способов новообразования мышц: 1) из дедифференцирующихся после разрушения собственно мышечных элементов и 2) из клеток-сателлитов. Возможно, что все три способа новообразования существуют один наряду с другим, а не исключают один другой. Об этой возможности свидетельствует ряд экспериментальных данных (Мауго е. а., 1970). Для выяснения этих вопросов требуются дальнейшие исследования.

Источники новообразования мышц в миокарде (анализ по половому хроматину)

Выше были изложены результаты наших исследований по вопросу об источниках новообразования мышц, индуцированных трансплантацией покрашенных некротизированных мышц методом автордиографии. Однако к тому же вопросу можно подойти, используя другой метод — метод различения клеток по половому хроматину. Как известно из цитологии, интерфазные ядра клеток разных тканей млекопитающих и человека мужского и женского пола различаются по половому хроматину. Имеет место половой диморфизм на клеточном уровне (Bagg, Bertram, 1949, и др.). Глубки полового хроматина в ядрах у особей женского пола определяются от 20 до 98%, а у особей мужского пола — лишь до 10% случаев. Это позволяет с достаточной степенью точности различать клетки реципиента и трансплантата не только в эксперименте, но и в практической хирургии при перекрестной трансплантации тканей от самца к самке или в обратной комбинации.

В специальном исследовании по изучению полового хроматина в некоторых тканях в норме и при регенерации Г. П. Горохова (1971) установила, что у кроликов в интерфазных ядрах половой хроматин у самок в сердечной мыш-

це в среднем встречается в 50,5%, в скелетной мышце — в 52,2%, а у самцов — соответственно в 2,4 и 5,5% случаев. Половой хроматин представляет собой глыбки или тельца в форме спаренных треугольников, вершинами, обращенными к центру ядра, в форме трапеции, в виде утолщения оболочки ядра, в виде двух палочек Х-образной формы или (реже) параллельно расположенных друг к другу. В сердечной и скелетной мышцах половой хроматин обычно локализуется на одном из полюсов ядра или несколько смещен с полюса.

Г. П. Горохова (1971) подсчитывала не все тельца полового хроматина, а только те, которые располагались на ядерной оболочке. Это приводило к некоторому снижению процентного содержания полового хроматина в исследуемых тканях, но зато к более определенному и точному результату. Мы поступили так же в нашем исследовании. Половой хроматин хорошо определяется при окраске гематоксилин-эозином и по Фельгену. Мы использовали обе эти методики, причем в наших опытах лучший результат дала окраска гематоксилином.

В наших опытах на крысах мы аллотрансплантировали в сальник самцам прокрашенные в трипановом синем некротизированные скелетные мышцы самок. Животных забивали в сроки 11 и 15 дней после операции. Наблюдались резорбция трансплантатов и новообразование значительных массивов мышц. Однако волокна последних были толсты, деформированы, ядра были не овальными, а округлыми, часто набухшими, и мы не могли точно определить тельца полового хроматина в их ядрах.

Иной результат был получен в наших опытах на кроликах, когда в миокард самцов имплантировали также прокрашенные некротизированные куски скелетных мышц самок. Интерфазные ядра мышцы сердца самок имели четко выраженный половой хроматин (рис. 67, а, б). Новообразованные мышечные элементы, возникшие после трансплантации кусков скелетных мышц, как и в ранее описанных опытах, были обнаружены на всех стадиях развития: они состояли из саркобластов, миосимпластов и дифференцированных мышечных волокон и имели, как правило, гибридный сердечно-скелетно-мышечный характер. Ядра в них были хорошо сформированы, молодые, светлые, с ясно очерченной оболочкой и заметными ядрышками (рис. 59, в). Подсчет показал, что в мышечных волокнах сердца у самок кроликов ядра с половым хроматином име-

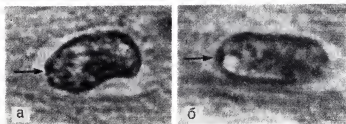


Рис. 67. Ядра мышечных волокон сердца кролика с тельцами полового хроматина, расположенного на полюсах ядра (стрелки). а, б — половой хроматин в виде утолщения кариолеммы и в виде трапеции на ней. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 100$.

ются в 51—55%, а в новообразованных мышечных волокнах сердца реципиента самцов ядра с половым хроматином встречаются в 1—4% случаев. Другими словами, как и в описанных выше опытах с автораддиографией, и в этих экспериментах оказалось, что новообразованные мышечные волокна в сердце возникают из клеток реципиента. Иначе говоря, имеет место регенерация путем индукции мышечных волокон сердца. Конкретно, какие это клетки — миогенные или немиеогенные, — настоящий опыт выявить не позволяет.

Попутно следует затронуть еще один вопрос: почему новообразованные в миокарде мышцы часто имеют «гибридную» структуру? Если трансплантация производится под кожу или в сальник кроликов и крыс, то образуются новые мышечные волокна скелетного типа. Как показывают опыты с ^3H -тимидином, они возникают из немиеогенных клеток. Следовательно, их качество определяется спецификой индуктора. При трансплантации того же индуктора в миокард получают мышечные волокна сердечного и сердечно-скелетного типа. Этот результат может зависеть по крайней мере от двух причин: 1) либо формирование происходит из немиеогенных клеток реципиента под влиянием органоспецифических веществ индуктора — скелетной мышцы и одновременно под влиянием веществ (продуктов распада) самого миокарда, 2) либо в образовании «гибридных» мышечных волокон участвуют миогенные или немиеогенные клетки реципиента, а также каким-то образом пережившие обработку в трипановом синем клетки имплантата скелетной мышцы. Об этой последней возможности свидетельствуют опыты на культурах тканей *in vitro*

по гибридизации мышечных волокон (Jaffe, Feldman, 1965). Путем трипсинизации диссоциировали клетки из скелетных и сердечных мышечных волокон 3-дневных эмбрионов курицы, поворожденных крысы и кролика, плодов телят и совместно культивировали их в различных сочетаниях, предварительно в 100% случаев метили клетки одной какой-либо популяции и оставляли немечеными клетки другой популяции. Оказалось, что путем слияния разнородных саркобластов из скелетных мышц возникают гибридные скелетные мышечные волокна крысы — кролика, крысы — телят, иногда даже крысы — цыпленка. Кроме того, в небольшом проценте случаев получались гибридные сердечно-мышечные волокна, возникшие из скелетных и сердечных саркобластов крысы.

Однако в наших экспериментах прокрашенные куски скелетных мышц, имплантированных в миокард кролика, были, по-видимому, полностью некротизированы, вряд ли их пикнотизированные ядра могли участвовать в образовании мышечных волокон. В связи с этим нам представляется более вероятным предположение, что новообразованные мышечные волокна в миокарде кроликов в условиях нашего опыта возникали путем индукции из немиогенных и (или) миогенных клеток реципиента под влиянием двух индукторов: имплантата и миокарда реципиента.

Выводы

1. При аллотрансплантации в миокард кроликов самцов кусков прокрашенных некротизированных мышц самки новообразуются мышечные ядра, которые по критерию полового хроматина являются элементами реципиента.
2. Новообразованные мышечные волокна в условиях данного опыта регенерируют путем индукции.

Новообразование скелетных мышц в опытах с диффузионными камерами

Эксперименты показали, что под влиянием прокрашенного трансплантата скелетных мышц в сальнике, подкожной соединительной ткани и миокарде можно индуцировать мышечные элементы из немиогенных клеток реципиента. Морфологически эти прокрашенные мышцы — индуктор до и в течение всего опыта некротизированы. Все же не исключено, что какая-то часть их элементов переживает и

принимает участие в новообразовании индуцированных мышц. С целью выяснить этот вопрос были поставлены опыты с диффузионными камерами на крысах и кроликах (Л. В. Полежаев, 1970, 1975).

Камеры готовили разными способами. В одних случаях использовали непроницаемые для клеток миллипоровые фильтры № 2 с диаметром пор 0,5 мкм (фильтры Мытищинского завода) и 0,45 мкм типа TW и TH толщиной 100 и 25 мкм. В других случаях применяли фильтры, проницаемые для клеток, с диаметром пор 1,5 мкм типа «AUF S Suprog». Из фильтров с порами 0,5 мкм готовили пакеты размером 10×8 мм, остальные фильтры пакленвали специальным клеем на пластмассовые кольца толщиной 1 или 1,5 мм, с наружным диаметром 14 мм и внутренним 9 или 10 мм. Внутрь пакетов или камер помещали кусочки скелетных мышц бедра кроликов или крыс, в течение 48 ч прокрашенные в 1% водном растворе трипанового синего марки «Gurr»-2691 или фирмы National Aniline Division, Allied Chemical and Dye Corporation, New York. Камеры аллотрансплантировали под кожу бока, в брюшную полость или в сальник.

Животных забивали в разные сроки — от 1 до 30 дней после операции. Камеры с окружающей их соединительной тканью фиксировали в жидкости Гелли или 10% формалине, предварительно осторожно удаляли пластмассовые кольца, чтобы как можно меньше нарушить топографию тканей. Парафиновые срезы толщиной 6—7 мкм окрашивали инкорофуксином по Ван-Гизону, гематоксилин-эозином и по Фельгену.

Результаты эксперимента

Куски скелетных мышц после 48-часовой обработки в 1% водном растворе трипанового синего морфологически были некротизированы, что мы уже неоднократно описывали выше. Они гомогенно прокрашивались, были лишены ядер, миофибрилл и поперечной исчерченности или сохраняли сильно пикнотизированные ядра, очень измененные миофибриллы и грубую поперечную исчерченность. При этом они набухали и распадались на куски.

После заключения их в непроницаемые для клеток камеры (поры диаметром 0,5 и 0,45 мкм) они (17 случаев) почти не изменялись в течение всего опыта. В них не проявлялось ни малейшего признака жизни и дальнейшего

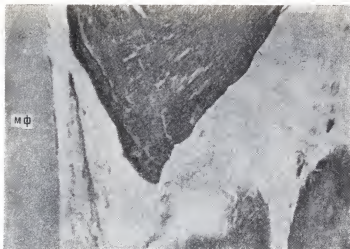


Рис. 68. Некротизированные скелетные мышечные волокна кролика, обработанные трипановым синим. Через 11 дней после заключения их в диффузионную камеру (поры диаметром 0,45 мкм) и пересадки под кожу кролика, мф — миллипоровый фильтр стенки камеры.

Окраска шикрофуксином по Ван-Гизону. Ок.×10, об.×40.

развития. Лизис их протекал крайне медленно. Клетки извне не могли проникнуть сквозь фильтр внутрь камеры и инвазировать мышцы (рис. 68).

В одном случае фильтр был неплотно приклеен к кольцу и в камеру мигрировали клетки, в основном сегментоядерные гранулоциты и полибласты. Они окружили некротизированные мышечные волокна и превратились в веретеновидные клетки типа саркобластов через 9 дней после операции (рис. 69).

Весьма интересные результаты получились в опытах с камерами, в которых фильтры были проницаемы для клеток (поры диаметром 1,5 мкм) (18 случаев). Клетки из экссудата брюшной полости или из подкожного экссудата проникали сквозь поры фильтра внутрь камер. В результате внутри камер происходило новообразование сосудов (которые не могли прорасти сквозь стенку камеры), наполненных эритроцитами, развивалась соединительная ткань, некротизированные мышцы энергично фагоцитировались макрофагами (рис. 70). Главное же — неподалеку или в

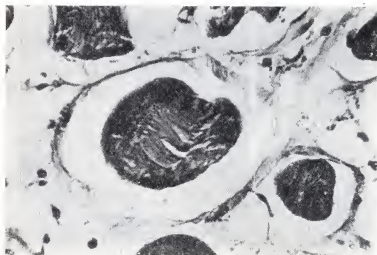


Рис. 69. Образование клеток типа саркомблостов возле скелетных мышечных волокон, обработанных трипановым синим и помещенных в диффузионную камеру, у которой был неплотно приклеен фильтр, через 9 дней после операции.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

отдалении от некротизированных мышц возникали мышечные элементы. Саркомблосты возникали в разные сроки начиная от 5 до 20 дней после операции в связи с резорбцией имплантатов. Это были длинные веретеновидные клетки и группы их с удлинненным ядром и базофильной цитоплазмой, окрашивающейся пикрофуксином по Ван-Гизону, как мышцы (рис. 71). Они сливались в многоядерные симпласты и мышечные трубочки. Возникали мышечные волокна с миофибриллами и множеством ядер, расположенных вначале в середине волокна в виде цепочки ядер, характерной для скелетных мышц (рис. 72, а). Далее ядра в них располагались по периферии волокна, и возникала поперечная исчерченность, причем волокна иногда были очень длинные (рис. 72, б).

Таким образом, из каких-то клеток, экссудата (возможно, полибластов), проникших внутрь камер, под влиянием прокрашенных некротизированных мышц возникали настоящие саркомблосты, мышечные трубочки и поперечнополосатые мышечные волокна.

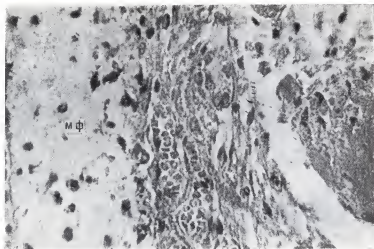


Рис. 70. Сквозь миллипоровый фильтр (мф) диффузионной камеры с диаметром пор 1,5 мкм проникают клетки. Внутри камеры некротизированные мышцы трансплантата, которые фагоцитируются макрофагами. Соединительная ткань и сосуды с кровью. 6 дней после операции.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок.×10, об.×40.

Не менее интересные результаты получились в этих опытах с пересадкой камер с кусками прокрашенных мышц и проникаемыми для клеток порами (18 случаев) под кожу и в брюшную полость снаружи камер. В соединительнотканых капсулах, окружающих камеры, между коллагеновыми волокнами образовались большие пучки, состоящие из толстых волнистых недифференцированных мышечных волокон или мышцеподобных структур (рис. 73). В них можно было различить толстое тело волокна, окрашивающееся пикрофуксином по Ван-Гизону, миофибриллы, ядра, расположенные по периферии волокон, но в них не было поперечной исчерченности.

Следует подчеркнуть, что новообразованные недифференцированные мышцы или мышцеподобные структуры не имели никакой связи с мышцами реципиента.

Сходные, но только менее развитые пучки и структуры мы наблюдали в соединительнотканых капсулах, окружающих камеры, приготовленные в виде пакетов, без колец, с фильтрами 0,5 мкм. Но в этих случаях картина была

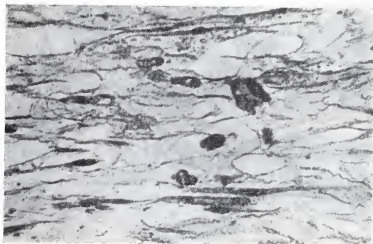


Рис. 71. Саркобласти, образующиеся из клеток, проникших сквозь поры (диаметр пор 1,5 мкм) миллипорового фильтра стенки камеры, в которой были помещены прокрашенные трипановым синим некротизированные скелетные мышцы. 20 дней после операции.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

менее выразительной и нельзя было полностью исключить того, что митозирующие клетки, принимаемые за саркобласти, в действительности были фибробластами.

Новообразованные вне камер структуры были индуцированными не до конца дифференцированными мышечными элементами. Они были весьма сходны с теми, что наблюдали Levander (1956, 1964) в опытах на кроликах и Van Naefte (1958) на куриных эмбрионах. Неполная дифференцировка индуцированных мышц, как мы полагаем, может зависеть от отсутствия какого-то условия, возможно, от некоторого отдаления от индуктора, что может приводить к рассеянию индуцирующих веществ, действующих при непосредственном контакте с реагирующей тканью.

Выводы

1. Обработанные в течение 48 ч в 1% водном растворе трипанового синего куски скелетных мышц кроликов и крыс морфологически некротизированы. Заключение в

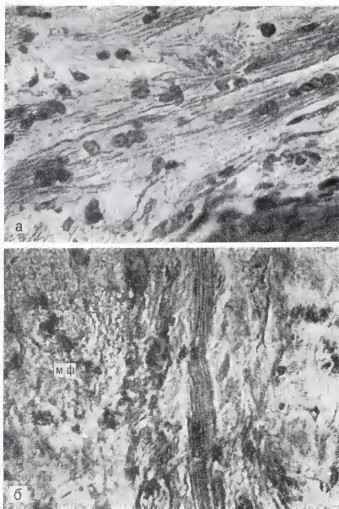


Рис. 72. Мышечные трубочки с ядрами и миофибриллами, образовавшиеся внутри диффузионных камер (поры диаметром 1,5 мкм) со скелетными некротизированными мышцами. Через 15 дней после операции.

а — несколько мышечных трубочек; справа внизу — темные некротизированные мышцы имплантата; б — участок длинного дифференцированного мышечного волокна, тянущегося вдоль стенки диффузионной камеры. мф — миллипорный фильтр. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

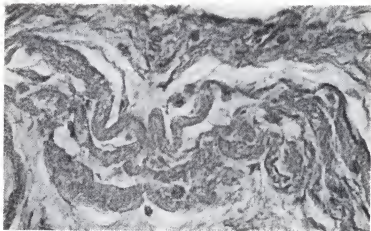


Рис. 73. Мышцеподобные структуры, образовавшиеся в соединительнотканной капсуле вне диффузионной камеры (диаметр пор 1,5 мкм), содержащей прокрашенные некротизированные мышцы, через 20 дней после операции.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок.×10, об.×40.

диффузионные камеры, непроницаемые для клеток и проницаемые для жидкостей питательной среды, они не способны к развитию при пересадке камер под кожу и в сальник.

2. Если диффузионные камеры приготовлены из фильтров, проницаемых для клеток, то последние проникают внутрь камер. При этом внутри камеры образуются кровеносные сосуды с кровью, соединительная ткань и макрофаги, фагоцитирующие некротизированный имплантат. Одновременно из каких-то мигрировавших в камеры клеток [полибластов (?), стволовых клеток (?)] возникают саркобласты, мышечные трубочки и мышечные волокна.

3. Снаружи диффузионных камер, содержащих прокрашенные некротизированные мышцы, в окружающей их соединительнотканной капсуле без всякой связи с мышцами реципиента образуются большие пучки мышечных волокон без поперечной исчерченности.

4. Таким образом, из каких-то немиогенных клеток реципиента под влиянием прокрашенных и некротизированных скелетных мышц внутри и вне диффузионных камер, помещенных под кожу или в брюшную полость кроликов

и крыс, могут индуцироваться дифференцированные и не вполне дифференцированные скелетные мышечные волокна.

Новообразование сердечно-мышечных структур в опытах с диффузионными камерами

В предыдущих разделах настоящей главы было отмечено, что покрашенные куски мышцы сердца при их гомотрансплантации под кожу и в сальник кроликов и крыс обладают слабой индуцирующей способностью. Из многих экспериментов только в одном на кроликах при пересадке кусков покрашенного трипановым синим миокарда под кожу бока у кроликов мы наблюдали образование миобластов и миосинцития. Некротизированный прокрашиванием миокард как индуктор гомологичной ткани действует гораздо слабее покрашенной скелетной мышцы. Это может быть связано с более слабой индуцирующей способностью миокарда или с его более сильным антигенным действием по сравнению с таковыми скелетных мышц или с какими-то другими свойствами.

Между тем на основании одного случайного и последующих специальных экспериментов мы убедились в том, что индуцирующее действие миокарда можно усилить.

В одном из опытов на кроликах под кожу одного бока гомотрансплантировали покрашенный, как обычно, кусок миокарда, а под кожу другого бока — непроницаемую для клеток (поры диаметром 0,45 мкм) диффузионную камеру, содержащую покрашенную скелетную мышцу. Как уже отмечалось, миокард в этом опыте не вызывал новообразования мышц. Снаружи камер со скелетной мышцей возникала соединительнотканная капсула, в которой нельзя было определить образование мышечных волокон. Внутри камеры мышцы сохраняли свое состояние некроза. Покрашенные куски миокарда, помещенные в непроницаемые для клеток диффузионные камеры, также были некротизированы и не развивались даже через 14 дней после операции (рис. 74).

Но вот в одном случае по ошибке под кожу бока кролика пересадили вместе кусок покрашенного миокарда и диффузионную камеру (поры диаметром 0,45 мкм) с покрашенной скелетной мышцей. На гистологических срезах, к нашему большому удивлению, обнаружили, что через

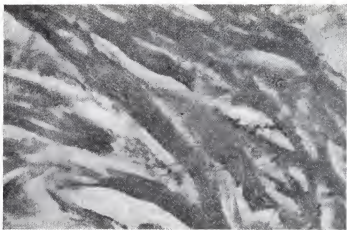


Рис. 74. Некротизированная сердечная мышца, прокрашенная трипановым синим, через 14 дней после пересадки ее в диффузионной камере (поры диаметром 0,45 мкм) под кожу кролика.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

22 дня после операции рядом с камерой в соединительно-тканной капсуле аллотрансплантированный некротизированный кусок миокарда почти весь уничтожен макрофагами, а рядом с ним и на его месте возникло множество мышечных волокон. Они были тонкие, плотные, образовывали синцитий, содержали миофибриллы и продолговатые ядра, расположенные поодиночке, попарно или небольшими группами, главным образом в середине волокна (рис. 75). По своему виду и общей структуре они напоминали сердечно-мышечные, а не скелетные волокна. Рядом с ними находилось много макрофагов, лимфоидных и плазматических клеток.

Эти мышцы могли либо регенерировать из переживших каким-то образом прокрашенных элементов аллотрансплантированного миокарда, что, как нам кажется, маловероятно, потому что последний был морфологически совершенно некротизирован, либо они могли индуцироваться из немиогенных клеток реципиента под влиянием веществ, выделяемых из некротизированного миокарда, и веществ, выделяемых из некротизированной скелетной мышцы, на-

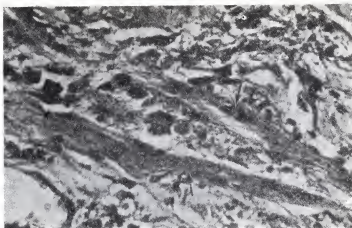


Рис. 75. Мышечные волокна (стрелки), образовавшиеся на месте кусочка миокарда, прокрашенного трипановым синим и фагоцитированного, через 22 дня после пересадки его под кожу груди кролика рядом с диффузионной камерой со скелетными мышцами, обработанными трипановым синим.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

ходящейся в диффузионной камере. Для проверки этого были поставлены специальные опыты. В опытах на кроликах под кожу бока и в сальник пересаживали диффузионные камеры, содержащие прокрашенные некротизированные куски скелетной мышцы, а рядом с ними прокрашенные некротизированные куски миокарда. Камеры готовили из миллипоровых фильтров, непроницаемых (поры диаметром 0,45 мкм) и проницаемых (поры диаметром 1,5 мкм) для клеток. Всего было поставлено 83 опыта.

Результаты получились вполне определенными. Прежде всего следует отметить, что во всех случаях, в которых фильтры были проницаемы для клеток, клетки проникали внутрь камеры и, как и в ранее описанных опытах, внутри камер развивались саркобласты и дифференцированные мышечные волокна.

В этих же случаях снаружи камер, как под кожей, так и в сальнике, развивались большие связки, петли и пакеты атипичных мышечных волокон (рис. 76, а, б). Они содержали миофibrиллы, ядра, расположенные преимущественно по периферии волокна, и окрашивались пикрофуксином

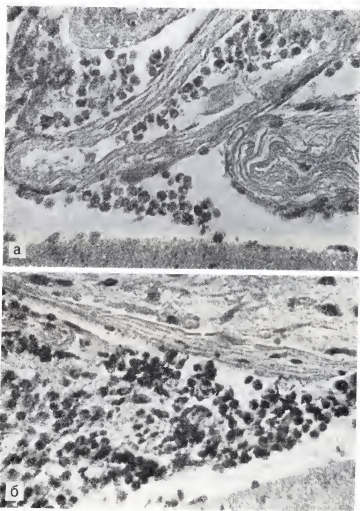


Рис. 76. Мышечноподобные структуры с ядрами и миофибриллами, но без поперечной исчерченности и вставочных дисков, образовавшиеся под стенкой диффузионной камеры (внизу) вне камеры, содержащей некротизированные прокрашенные трипановым синим мышцы, и рядом с камерой кусок прокрашенного некротизированного миокарда кролика. Сильная лимфоцитарно-плазматическая реакция. 15 дней после операции.

а — петли плотных мышцеподобных волокон; б — прямое мышечное волокно. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

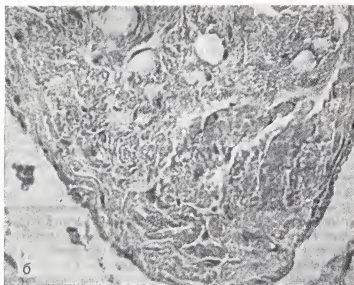
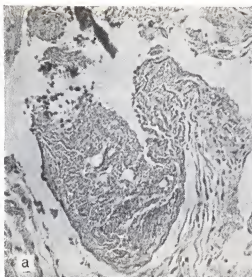


Рис. 77. Миокардоподобная структура, образовавшаяся в стенке сальника кролика через 25 дней после трансплантации прокрашенных трипановым синим и некротизированных кусков миокарда и рядом диффузионной камеры с прокрашенными некротизированными скелетными мышцами.

Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. а — вид структуры в целом. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$; б — нижняя часть структуры. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$; в — другой участок новообразованной структуры. Ок. $\times 7$, об. $\times 90$.

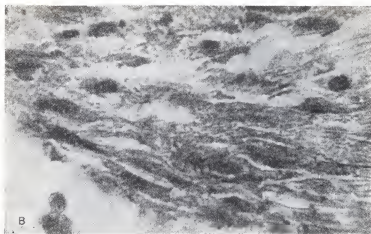


Рис. 77 (продолжение).

по Ван-Гизону в желтый цвет, как мышцы. Рядом с ними было множество различных лейкоцитов и плазматических клеток. По своей структуре они приближались скорее к скелетным, чем к сердечным мышцам.

В других случаях как в сальнике, так и под кожей вне камер, иногда на значительном расстоянии от них возникали островки или довольно сильно развитые плотные массивы, напоминающие сердечно-мышечные структуры. Они окрашивались пикрофуксином по Ван-Гизону в желтый цвет, как мышцы. Содержали неправильно извитые плотные волокна с ядрами и были пронизаны множеством сосудов.

В некоторых случаях на срезах они напоминали разрез миокарда (рис. 77, а, б), развивались обычно в поздние сроки опыта — через 25 дней после операции. Мышечные волокна в них были плотные, содержали миофибриллы, образовывали синцитий, ядра, как правило, располагались посередине, а не по периферии волокна. Вставочных дисков и поперечной исчерченности в них не было (рис. 77, в).

Иногда такие мышцеподобные островки возникали с наружной стороны сальника в виде островков, состоящих из неправильно сформированных мышцеподобных струк-

тур: миосинцития, с ядрами, с толстыми и тонкими волокнами, но без поперечной исчерченности и даже без миофибрилл (рис. 78, а, б).

Подобные мышцеподобные структуры и недифференцированные мышечные волокна очень напоминали те, которые возникали в наших опытах с диатермокоагуляцией участка миокарда у крыс в центре очагов повреждения, независимо от культей мышц (рис. 34, б) (Л. В. Полежаев и др., 1965). Вместе с тем они были сходны с теми сердечно-мышечными волокнами и мышцеподобными структурами, которые наблюдал Ebert (1959) в своих опытах на хорион-аллантоисе куриных эмбрионов. Он получал эти структуры, добавляя к РНК из сердца цыпленка вирус саркомы Rous как усилитель морфогенеза. В наших опытах таким усилителем действия прокрашенного некротизированного куса миокарда были диффузионные камеры с кусками прокрашенных некротизированных скелетных мышц.

Атипичность развития новообразованных сердечно-мышцеподобных структур могла быть следствием рассеяния индуцирующих веществ из-за значительного расстояния между индуктором и реагирующим материалом и (или) отсутствия каких-то других, пока не выясненных факторов. В этом направлении требуются дальнейшие исследования.

Выводы

1. Слабое индуцирующее действие прокрашенного трипановым синим куса миокарда, аллотрансплантированного в подкожную соединительную ткань или в сальник кроликов, можно усилить, если рядом с этим куском поместить диффузионную камеру, содержащую прокрашенный некротизированный кусок скелетной мышцы.

2. При этих условиях на месте резорбирующегося, фаготируемого макрофагами куса миокарда и рядом с ним возникают мышечные волокна и структуры, подобные недифференцированным сердечным мышцам. Мышечные волокна плотны, имеют миофибриллы, ядра и образуют синцитий, но не имеют вставочных дисков и поперечной исчерченности. Новообразованный недифференцированный мышечный синцитий, находящийся в отдалении от трансплантата, может состоять из недифференцированных мышечных волокон.

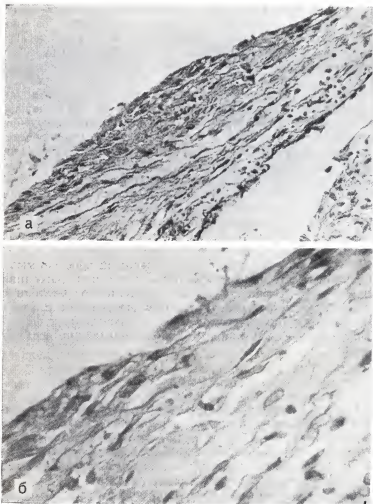


Рис. 78. Миосидит, образовавшийся в стенке сальника кролика через 20 дней после пересадки обработанного трипановым синим и некротизированного куса миокарда и рядом с ним диффузионной камеры с прокрашенными некротизированными скелетными мышцами.

а — общий вид. Ок.Х7, об.Х20, б — деталь того же участка, Ок.Х10, об.Х40. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону.

3. По-видимому, для полной дифференцировки индуцированных мышечных волокон не хватает каких-то пока еще не выясненных условий.

Заключение

Подведем некоторые общие итоги по результатам, изложенным в настоящей главе.

Мышца сердца у взрослых млекопитающих при обычных условиях ее повреждения не регенерирует, в очагах повреждения образуется грануляционная, а затем плотная рубцовая ткань. Причина отсутствия способности к регенерации миокарда у этих животных точно не выяснена. Однако при определенных условиях опыта у них можно получить регенерацию мышечных волокон в очагах повреждения. В некоторых опытах (с диатермокоагуляцией левого желудочка сердца у крыс) (Л. В. Полежаев и др., 1965) или в опытах с резекцией и пластикой участков желудочка сердца у собак (Н. П. Сеницин, 1959) мышечные волокна сердца образуются в центре очага повреждения, независимо от культи мышц краевой зоны. Происхождение и механизм образования их неясен. Возможно, что саркобласты и образующиеся из них мышечные волокна возникают путем индукции, при которой индуцирующим фактором будут являться специфические вещества, выделяющиеся из распадающихся поврежденных мышц сердца, а реагирующим материалом — миогенные или немиогенные клетки. Миогенные клетки — те, которые отделяются от культи мышц краевой зоны и вместе с клетками соединительной ткани мигрируют в очаг повреждения, но сами по себе, без дополнительного воздействия вторично дифференцироваться не могут. Нимиогенные клетки могут быть какими-то клетками внутренней среды, которые под влиянием специфических индуцирующих веществ превращаются в саркобласты.

Вопрос о возможном индукционном механизме регенерирующих мышечных волокон сердца потребовал проведения специальных разнообразных экспериментальных исследований.

Прежде всего следует отметить, что в литературе уже имелись экспериментальные данные о возможности индукции скелетных и сердечных мышечных волокон. Levander (1956) показал возможность индукции скелетных мышц в сальнике кроликов при аутоимплантации в него кусков

мышц, обработанных трипановым синим и некротизированных. Van Haften (1958) получил индукцию мышц в хорионаллантоисе куриных эмбрионов под влиянием гомогенатов мышц цыпленка. Ebert (1959) в хорионаллантоисе куриных зародышей индуцировал сердечные мышечные волокна микросомной фракцией миокарда цыпленка с добавлением вируса саркомы Rous.

Куски бластодермы куриных эмбрионов, не содержащие презумптивных зачатков сердца, при эксплантации не образуют сердечно-мышечной ткани. Если же к ним прибавить РНК из сердца цыпленка, то маленькие эксплантаты дифференцируются в пульсирующую сердечно-мышечную ткань (Butros, 1965; Niu, Mulherkar, 1970). Если эксплантируются куски бластодермы большего размера, то они под влиянием ядерной или цитоплазматической РНК из сердца цыпленка превращаются в пульсирующие сердечные трубки, состоящие из сердечных мышц, что было установлено с помощью светового и электронного микроскопов (Niu, Despande, 1973). Действие индуктора специфично: РНК из печени, мозга или почки не могут побудить бластодерму к дифференцировке в сердечно-мышечную ткань.

Ranzi (1973) выделял из скелетных мышц, сердца, печени и почек цыпленка рибонуклеопротеины и инокулировал их на хорионаллантоисную мембрану куриных эмбрионов. В результате в хорионаллантоисной мембране происходила органоспецифическая индукция соответственно скелетных и сердечных мышц, клеток печени с гликогеном и почечных канальцев. Э. Вольф (1971) пришел к выводу, что индукторы — специфические факторы, обладающие специфическим действием. Так, в опытах на куриных эмбрионах в мезенхиме преджелудка мочеточником можно индуцировать секреторные трубочки. В эпидермисе 7—8-дневного куриного эмбриона под влиянием мезенхимы зачатков молочных желез 13-дневных зародышей кролика можно индуцировать структуры, которые морфологически имеют вид настоящих молочных желез.

В наших экспериментах удалось индуцировать саркобласты, недифференцированные и дифференцированные скелетные мышечные волокна в салынке и подкожной соединительной ткани у кроликов и крыс при ауто- и аллотрансплантации прокрашенных трипановым синим некротизированных скелетных мышц. При постановке подобных же опытов, в которых в качестве индукторов были исполь-

зованы прокрашенные некротизированные мышцы сердца, в большинстве случаев результат был отрицательным. Только в одной серии опытов в подкожной соединительной ткани удалось индуцировать недифференцированные мио-симпласты и недифференцированные мышечные волокна. Следовательно, миокард как индуктор действует значительно слабее скелетной мышцы.

Необходимо отметить, что пересадка под кожу крыс и кроликов кусков целлоидина, агара или прокрашенного некротизированного куска почки вызывает только реакцию асептического воспаления.

При пересадке в миокард кроликов инородных тел: стальных или желатиновых игл (В. Оппель, 1901; Н. Н. Аничков, 1912) или в наших опытах кусочков батиста — происходит только рубцевание очагов повреждения. В последнем случае образуются также гигантские клетки инородных тел, иногда напоминающие, но не истинные мышечные волокна. Если же ауто- или аллотрансплантировать в миокард кроликов прокрашенные некротизированные куски скелетных мышц, то около трансплантатов образуются пучки мышечных волокон. Они окружены слоем толстой грануляционной и затем плотной рубцовой ткани и не связаны с культями мышц краевой зоны, от которых регенерации не происходит. По своему характеру новообразованные мышцы имеют вид сердечных, скелетных или гибридных — сердечно-скелетных.

Мечение клеток реципиентов крыс ^3H -тимидином с последующей имплантацией в сальник немеченых прокрашенных, некротизированных кусков мышц показало, что новообразующиеся мышечные волокна возникают из меченых клеток. Аллотрансплантация кусков прокрашенных некротизированных мышц в миокард кроликам, отличающимся от доноров по половому хроматину, также показала, что образующиеся мышечные волокна возникают из клеток реципиента. Другими словами, имеет место регенерация путем индукции мышечных волокон в миокарде.

Новообразование мышечных волокон в мышце сердца наблюдается также при имплантации прокрашенных некротизированных мышц при дифтерийном миокардите у кроликов. Кроме того, имплантат оказывает сильнейшее влияние на весь миокард, вызывая в его мышечных волокнах частичную дедифференцировку и появление массовых амитозов ядер, т. е. известное его обновление. Эти явления

наблюдаются в сердце как у здоровых кроликов, так и у кроликов с дифтерийным миокардитом. В последнем случае имеет место также довольно значительная обратимость патологических изменений: исчезновение зернистой и вакуольной дегенерации, сглаживание гиалиновой и прекращение глыбчатого распада. При этом мышечные волокна очень сильно дедифференцируются и в них появляется много митозов ядер, главным образом профаз и метафаз. Таким образом, открывается новый путь для лечения перерожденной мышцы сердца.

После заключения прокрашенных некротизированных кусочков скелетных или сердечных мышц кроликов и крыс в диффузионные камеры, непроницаемые для клеток (поры диаметром 0,45 и 0,5 мкм), и пересадки камер под кожу или в брюшную полость кусочки не развиваются. Если же такие же кусочки скелетных мышц поместить в камеры, проницаемые для клеток (поры диаметром 1,5 мкм), то клетки проникают сквозь фильтры внутрь камер и там возникает соединительная ткань, образуются сосуды с кровью, имплантаты фагоцитируются макрофагами, а из каких-то мигрировавших клеток [полибласты (?), лимфоидные или стволовые клетки (?)] индуцируются саркобласты, миосимпласты, мышечные трубочки и дифференцированные мышечные волокна. Следовательно, и в опыте с диффузионными камерами, как и в опытах с ^3H -тимидином, источником новообразования мышц являются какие-то немиогенные клетки.

Замечательно, что в подкожной соединительной ткани или в сальнике, окружающих диффузионные камеры, содержащие прокрашенные некротизированные мышцы, также возникают пучки или связки недифференцированных мышечных волокон.

Более того, камеры с такими имплантатами, пересаженные рядом с кусками прокрашенных некротизированных кусков миокарда кролика, усиливают индуцирующее действие последних и вызывают образование мышечных волокон сердечного типа или миокардоподобных структур как в подкожной соединительной ткани, так и в сальнике.

Итак, скелетные мышечные волокна под влиянием прокрашенных трипановым синим некротизированных скелетных мышц можно индуцировать из каких-то немиогенных клеток. Прокрашенные некротизированные скелетные мышцы могут индуцировать в миокарде здоровых кроликов и кроликов с дифтерийным миокардитом пучки мышц сер-

дечного, скелетного и гибридного — сердечно-скелетного типа. Миокард обладает слабым индуцирующим действием, но оно может быть усилено действием некротизированных скелетных мышц как индуктора. Возможность индукции скелетных мышц из немиогенных клеток может послужить основой для гипотезы, что они являются источником образования клеток-сателлитов мышц. С помощью имплантации прокрашенных некротизированных мышц в миокард можно вызвать как бы обновление его, а также обратимость патологических изменений, например исчезновение явлений дегенерации мышечных волокон при дифтерийном миокардите и прекращение глыбчатого распада и миолиза. При этом сильно интенсифицируется амитотическое и происходит даже митотическое деление ядер мышечных волокон сердца. Имплантация прокрашенных некротизированных скелетных мышц в миокард вызывает более значительные изменения в сердце при дифтерийном миокардите, чем у интактных животных.

Анализ регенерации путем индукции

Способы, или механизмы, регенерации

В результате проведенного анализа можно сказать, что к ранее установленным способам, или механизмам, регенерации — морфаллаксису и эпиморфозу (Morgan, 1901) и явлению «регенерационной гипертрофии» (М. А. Воронцова, 1953; М. А. Воронцова, Л. Д. Лиознер, 1957) можно добавить еще один способ, или механизм, регенерации — регенерацию путем индукции. Эти способы различаются именно по лежащим в их основе механизмам: в основе морфаллаксиса лежит перестройка, реорганизация клеток и тканей; в основе эпиморфоза — отращивание тканей от наружной или внутренней раневой поверхности; в основе «регенерационной гипертрофии» — рост в форме гиперплазии и главным образом гипертрофии клеток и структурных единиц остатка резецированного органа; в основе регенерации путем индукции — механизм индукции.

Как отмечал еще Morgan (1901), морфаллаксис и эпиморфоз могут встречаться не только в чистом виде, но и в сочетании одного с другим. Сходным образом и регенерация путем индукции может сочетаться с морфаллаксисом и эпиморфозом.

В случае вольфовской регенерации хрусталика у тритонов после удаления хрусталика верхний край радужной оболочки дедифференцируется, клетки его реорганизуются — это явление морфаллаксиса. Далее они начинают пролиферировать (рис. 79, а, б, в) (Reyer, 1971) — это явление эпиморфоза. Возникает хрусталик из клеток радужной оболочки путем индукции со стороны сетчатки — это регенерация путем индукции. Определяющим будет механизм индукции, потому что без него никакого образования хрусталика не будет, несмотря на наличие дедифференцировки и размножения клеток радужной оболочки.

При регенерации путем индукции костей свода черепа у собак определяющим также является индукция кости



Рис. 79. Вольфовская регенерация хвостатика у тритонов. Дедифференцировка, сопровождающаяся депигментацией клеток верхнего края радужной оболочки с последующим синтезом ДНК их ядер, обнаруживаемых по включению ^3H -тимидина; стрелки показывают меченые клетки (Reyer, 1971).

а, б, в — последовательные стадии процесса; а — ув. $\times 423$; б — ув. $\times 220$; в — ув. $\times 195$.

в области дефекта черепа из мигрировавших незрелых клеток соединительной ткани под влиянием веществ, выделяющихся из пересаженных костных опилок. Однако при этом опилки активируют также остеогенную способность твердой мозговой оболочки — явление эпиморфоза, хотя кость можно индуцировать и без участия оболочки.

При регенерации путем индукции нет ни морфаллаксиса, ни эпиморфоза, и там регенерация путем индукции проявляется в более чистом виде. Регенерация путем индукции мышечных волокон в очаге повреждения миокарда под влиянием имплантированного куска прокрашенных некротизированных мышц также в основном идет за счет индукции, а не реорганизации или отрастания тканей. От культей мышц краевой зоны отрастания нет. Клетки мигрируют, а не реорганизуются из местных тканей.

Однако способы регенерации могут встречаться и в чистом виде. Например, регенерация трубчатой кости от надкостницы или регенерация скелетных мышечных волокон от их культей.

Сочетание разных способов регенерации ни в коей мере не отрицает значения каждого из этих способов. Более того, без знания каждого из них невозможно познать сущность процессов регенерации.

В природе есть множество качественно различных явлений и вместе с тем есть множество переходов между ними. Однако эти переходы не отрицают наличия качественных различий.

Так, регенерация конечностей у амфибий протекает по типу эпиморфоза. Однако начальная стадия регенерации происходит путем дедифференцировки тканей мезодермального происхождения остатка органа, т. е. путем реорганизации, морфаллаксиса. И это явление сильнее выражено у головастиков лягушек, чем у аксолотлей (Л. В. Полежаев, 1941; Э. Хей, 1969).

Вместе с тем морфаллаксис у гидр происходит без клеточного размножения (Hauness, Burnett, 1963); но позднее гидры растут путем размножения клеток.

Труднее всего показать, что и при регенерации, происходящей путем эпиморфоза, можно найти явления типа индукции. Все же примеры, указывающие на такую возможность, можно обнаружить. При регенерации конечностей у амфибий (эпиморфоз) возможно выявить специфическое индуцирующее влияние тканей этих органов на пересаженные ткани. При пересадке в регенерирующую конечность аксолотля, ткани которого содержат диплоидные клетки, меченных ^3H -тимидином триплоидных клеток тканей плавника эти соединительнотканые клетки превращались в мышцы регенерирующей конечности (Steen, 1970) (рис. 80). При пересадке меченных ^3H -тимидином

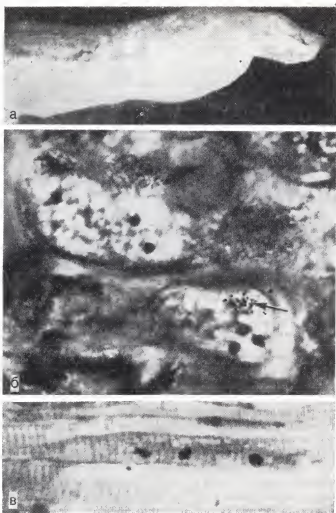


Рис. 80. Превращение в хрящ и мышцы регенерирующей конечности аксолотля, ткани которого содержат диплоидные клетки пересаженных в нее триплоидных и меченных ^3H -тимидином клеток соединительной ткани плавника; ядра диплоидных клеток содержат 2 ядрышка, ядра триплоидных клеток — 3 ядрышка.

а — регенерирующая конечность с меченым имплантатом; общий вид; б — меченый хрящ имплантата в регенерирующей конечности; в — меченые мышцы в регенерирующей конечности (Steen, 1970).

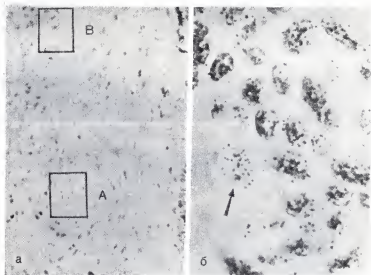


Рис. 81. Превращение меченных ^3H -тимидином клеток бластемы кишки аксолотля в клетки хряща регенерирующей конечности в опыте имплантации бластемы в конечность. Через 10 дней после операции (Oberpriller, 1967).

а — хрящ регенерата конечности; ув. $\times 175$; б — участок из прямоугольника на рис. 81, а; стрелка указывает на клетку, над ядром которой находится 45 зерен серебра.

клеток бластемы кишки аксолотля в конечность после ампутации последней пересаженные клетки кишки превращались в клетки хряща регенерирующей конечности (С. Я. Тучкова, 1973; Oberpriller, 1967) (рис. 81). Эти примеры показывают возможность тканеспецифических формообразовательных влияний у низших позвоночных и возможность метаморфоза, но все же еще не доказывают того, что при обычных условиях регенерации органов, происходящей по типу эпиморфоза, в этом процессе имеет место процесс индукции и взаимное превращение тканей. Этот вопрос остается открытым.

Таким образом, разные способы регенерации могут в известной мере сочетаться один с другим, но далеко не всегда, и каждый способ или механизм представляет собой самостоятельное явление.

Другие случаи регенерации путем индукции

Помимо упомянутых выше случаев регенерации путем индукции, недавно установлен еще один: регенерация путем индукции сетчатки из пигментного эпителия глаза у взрослых лягушек под влиянием трансплантированного куска сетчатки головастика (Г. В. Лопашов, А. А. Сологуб, 1970, 1973). Сетчатка сама по себе не способна к регенерации у лягушек. Пигментный эпителий глаза не способен к пролиферации; без сетчатки он не может образовать сетчатку. Однако если удалить сетчатку, оставить на месте пигментный эпителий и пересадить в него кусочек сетчатки головастика, то эпителий дедифференцируется и превращается в сетчатку (рис. 82, а, б, в).

По-видимому, в дальнейшем могут быть установлены и другие примеры регенерации путем индукции.

Вольфовская регенерация хрусталика известна уже более 80 лет (Colucci, 1891; Wolff, 1895). Но она считалась уникальным явлением, наблюдалась только у тритонов и поэтому за особый способ или механизм регенерации никем не принималась. Теперь, после проведения экспериментов с восстановлением утраченной регенерационной способности тканей некоторых органов у млекопитающих, оказалось, что, помимо известных ранее способов регенерации (морфаллаксис, зпиморфоз), имеется еще один способ — регенерация путем индукции. Эти данные подтверждаются также данными по регенерации путем индукции сетчатки глаза у лягушки.

Следовательно, теперь уже есть достаточно оснований для того, чтобы выделять особый способ, или механизм, регенерации — регенерацию путем индукции. Так поздно она была установлена, по-видимому, потому, что лишь недавно была поставлена проблема восстановления утраченной регенерационной способности органов и тканей у млекопитающих и лишь недавно был выявлен подход к ее решению и получены первые положительные результаты.

Отличие регенерации путем индукции от индукции вообще

Регенерация путем индукции имеет в своей основе механизм индукции, но не тождественна ни эмбриональной индукции, ни индукции тканей во взрослом организме.

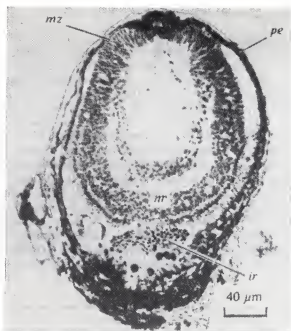


Рис. 82. Индукция сетчатки (nr) из клеток пигментного эпителия (pe) глаза у головастика лягушки после удаления собственной сетчатки и хрусталика и имплантации в качестве индуктора куска сетчатки головастика (ir) (Г. В. Лонашов, А. С. Сологуб, 1973).

mz — зона митозов.

В процессе эмбриональной индукции органы и ткани зародыша еще не сформированы, не дифференцированы, а многие даже не детерминированы. Кроме того, при эмбриональной индукции нет регенерации, происходит процесс нормального, а не повторного, или вторичного, развития. Исходя из этого, не удивительно, что недетерминированные части тела зародыша детерминируются путем индукции.

Во взрослом организме животных, в частности млекопитающих и человека, все органы и ткани вполне сформированы, дифференцированы и детерминированы. Поэтому предполагать и, главное, выявить возможность индукции во взрослом организме значительно труднее, чем в теле эмбриона.

Однако оказалось, что и в организме взрослых млекопитающих возможно получить индукцию тканей, о чем уже было упомянуто в главе II настоящей монографии. Возможность эктопического образования кости или хряща установлена практически во всех органах и тканях млекопитающих и человека (см. И. Ф. Пожариский, 1904; Б. А. Альбицкий, 1959; А. И. Матвеева, 1962; А. А. Корж, 1963; А. Я. Фриденштейн, 1963, и др.). Вполне возможно, что по крайней мере в части этих случаев эктопический остеогенез возникает путем индукции. Это твердо установлено в опытах *in vivo* с индукцией кости кусками слизистой оболочки мочевого пузыря (А. Я. Фриденштейн, 1963; Hugins, 1931, и др.), а также в опытах с индукцией кости из соединительной ткани реципиентов под влиянием трансплантации кусков кости или хряща (Nageotte, 1918; Didier, Guyon, 1928; Dupertius, 1941; Lacroix, 1956, 1959; Urist, McLean, 1952; Urist *et al.*, 1967, и др.).

В опытах Levander (1964) при пересадке под кожу или в сальник кроликов кусков кости или прокрашенных трипановым синим некротизированных кусков скелетной мышцы или эндометрия соответственно индуцировались кость, мышцы и эндометрий. Как уже отмечалось, эти данные были подтверждены в разных опытах и, в частности, в опытах с применением диффузионных камер (Bernhard, 1959; Merrill, 1966).

Таким образом, по крайней мере для некоторых случаев можно признать возможность индукции тканей в организме взрослых млекопитающих. Это эктопическая индукция, т. е. возникновение тканей на необычном месте, но это не регенерация. Никакой регенерации в данном случае нет, поэтому такого рода индукцию, так же как и эмбриональную, нельзя назвать регенерацией путем индукции.

Установлена ли регенерация путем индукции при других способах восстановления?

Этот вопрос имеет принципиальное значение, и в нем необходимо разобраться тем более потому, что теперь, когда явление регенерации достаточно определенно установлено, у некоторых исследователей возник вопрос, не универсально ли оно, т. е. не встречается ли оно во всех случаях регенерации.

Хотя явление эмбриональной индукции на примере индукции хрусталика из эпидермального эпителия у зародышей амфибий было давно обнаружено (Spremann, 1901), вплоть до открытия явления первичной индукции нервной пластинки из эктодермы ранней гаструлы амфибий (Spremann, Mangold, 1924), никто из исследователей, работающих в области учения о регенерации, не пытался раскрыть индукционный механизм в процессах восстановления. Это понятно. При морфаллаксисе и при эпиморфозе организмы взрослых животных состоят из вполне детерминированных и дифференцированных органов и тканей, и их реорганизация, например, при морфаллаксисе у гидры или при отращивании ампутированной конечности у тритонов или регенерации скелетных мышц у крысы (эпиморфоз) для своего объяснения не нуждалась в представлении об индукционном механизме процесса.

Открытие Spremann и Mangold (1924) первичного организатора всколыхнуло все разделы нормальной и патологической морфологии, и исследователи принялись искать явления индукции в самых разных областях гистологии, патологической анатомии и учения о регенерации. Однако сразу же надо сказать, что, кроме благих намерений истолковать разнообразные изменения в органах и тканях животных и человека с позиции теории индукции, никаких экспериментальных доказательств при этом представлено не было. Все ограничивалось только словесными попытками объяснения.

Наиболее серьезные, но, к сожалению, безуспешные попытки вскрыть индукционный механизм при регенерации конечностей и хвостов у амфибий (эпиморфоз) были предприняты группой исследователей по проблеме детерминации регенерата. В экспериментальной эмбриологии в течение нескольких десятилетий центральным было понятие детерминации (см. Д. П. Филатов, 1934; Л. В. Полежаев, 1944а, 1944б). Под процессом детерминации понимали такое воздействие (индукцию) одной части развивающегося зародыша, которое определяет часть пути развития (формообразование) другой его части при наличии известных внешних и внутренних условий. Под состоянием детерминации понимали состояние необратимости, точнее определенности свойств части зародыша, испытавшей детерминирующее влияние. При изучении регенерации конечностей и хвостов у амфибий было установлено, что регенерационные зачатки или бласты на ранней стадии своего разви-

тия не детерминированы, т. е. при пересадке на спину или бок аксолотля или тритона не способны к дальнейшему развитию. При таких же пересадках на поздних стадиях развития они обладают этой способностью (Schaxel, 1921; De Giorgi, 1924). Более того, некоторые исследователи пришли к выводу, что поздние бластымы одних органов, например хвостов, пересаженные на ампутированные раневые поверхности других органов, например конечностей у амфибий и ящериц, развиваются соответственно своему происхождению, что доказывает их детерминацию (Weiss, 1930, а). При таких же пересадках ранних бластем происходит регенерация соответственно месту пересадки, что доказывает, по мнению этих исследователей, их недетерминированность и отсутствие собственных организационных потенциалов к формообразованию (Milojevic, 1924; Weiss 1927; Schwidefsky, 1934, и др.). При этом было сделано заключение, что детерминирует (индуцирует) бластему к развитию какой-то фактор, заложенный в области пересадки в остатке органа и не связанный с какой-либо его определенной тканью или компонентом, — фактор целого или «морфодинамическое поле» (Weiss, 1926, 1930).

Эти представления о недетерминированности молодых бластем и о «полях», не зависящих от материала органов и развивающихся по каким-то своим особым законам, очень быстро распространились в экспериментальной эмбриологии (Weiss, 1930; Гексли и де Бер, 1936, и др.), но не нашли никакого экспериментального подтверждения. Более того, они были опровергнуты при их экспериментальной проверке советскими и зарубежными исследователями. Было показано, что молодые бластымы детерминированы, т. е. обладают собственными организационными потенциалами, и при увеличении количества входящего в них материала развиваются соответственно своему происхождению (Л. В. Полежаев, 1934, 1936б, 1937а,б, 1945; В. Самарова, 1941; Both, 1969). В то же время ткани остатка органа (мышцы, скелет, кожа, нервы) обладают специфическим морфологическим действием (см. Л. В. Полежаев, 1945; М. А. Воронцова, 1949, 1953; Л. Д. Лиознер, 1962).

При наличии известного минимума этих компонентов, их взаимодействии и определенных условий среды можно получить регенерацию конечностей у аксолотлей в опытах как *in vivo* (Л. В. Полежаев, 1945; М. А. Воронцова, Л. Д. Лиознер, 1957; Both, 1969), так и *in vitro* (Liversage, Liivamägi, 1971). В связи с этим вопрос о возможном индуци-

рующем воздействии на «недетерминированную» молодую регенерационную бластему заложенным в остатке ампутированного органа фактором «поля» — «динамически преформированной формы» (Weiss, 1926, 1930в) был снят.

Есть сходное с регенерацией явление — образование добавочных органов, например конечностей, пальцев или хвостового плавника. Его можно вызвать путем отведения нерва (Locatelli, 1923, 1929; Guyénot, Schotté, 1926), подведения шелковинки (Milojevic e. a., 1926), путем перелома и ранения органа (Przibram, 1921), путем наложения на конечность лигатуры (Н. В. Насонов, 1930; Della Valle, 1913), путем пересадки под кожу кусочка хряща (Н. В. Насонов, 1941). В области отведения нерва, подведения шелковинки или вложения хряща происходит разрушение местных тканей, лизис кориума кожи, размножение клеток, образование зачатка и новообразование органа по типу эпиморфоза, в котором индукционный механизм не показан.

Таким образом, до наших исследований по регенерации путем индукции индукционный механизм в процессах регенерации, протекающий в форме морфаллаксии и эпиморфоза, а также при образовании добавочных органов или при явлениях гипертрофии, не был показан.

В последнее время, намного позже после обнаруженного нами явления регенерации путем индукции у млекопитающих (Л. В. Полежаев и др., 1957), появились чисто умозрительные попытки объяснить процессы регенерации у гидр и планарий на основе индукционного механизма¹. Конечно, такие интерпретации ни доказательством, ни открытием не являются.

Необходимо заключить, что регенерация путем индукции — это особое явление, которое не универсально, не было показано ни при морфаллаксии, ни при эпиморфозе и не сводится к ним.

Регенерация путем индукции и индукция регенерации

Регенерация путем индукции — это способ, или механизм, регенерации, который встречается в некоторых случаях восстановления органов и тканей у животных. Индук-

¹ См. книгу Бодемер «Современная эмбриология». М., «Мир», 1971.

ция регенерации — это вызывание регенерации, не происходящей при обычных условиях ампутации или повреждения органов. Это восстановление утраченной регенерационной способности, механизм которой в разных случаях может быть различным. Например, при восстановлении утраченной регенерационной способности конечностей у головастиков поздних стадий метаморфоза и лягушек, или индукции регенерации конечностей, речь идет о резком усилении разрушения и дедифференцировки тканей мезодермального происхождения остатка органа, но способ регенерации — это все тот же эпиморфоз. Регенерации путем индукции в данном случае не выявлено. При восстановлении утраченной регенерационной способности костей свода черепа, или индукции их регенерации, регенерация идет путем, индукции.

Следовательно, никак нельзя смешивать регенерацию путем индукции и индукцию регенерации. Это совершенно разные явления и понятия.

Эволюция способов регенерации

Сравнение способов регенерации на органном, тканевом и клеточном уровнях позволяет установить определенную закономерность. В сравнительном ряду животных, отражающем до известной степени процесс эволюции, среди животных, обладающих способностью к регенерации, первичным способом последней был морфаллаксис. Поврежденное тело животного восстанавливалось путем реорганизации, перестройки оставшихся клеток, у которых структурные особенности сравнительно легко могли изменяться, способность к дедифференцировке была хорошо выражена. Это относится к простейшим (амебы, инфузории), гидрам, планариям. Наряду с этим у них может происходить и регенерация по типу эпиморфоза, например восстановление оторванного щупальца у гидры. Эти животные обладают способностью к бесполому размножению. И из участка их тела возникает целое животное.

У животных с более высокой организацией, например у раков, хвостатых амфибий, способность к регенерации и одновременно к бесполому размножению ограничивается. Они способны только к регенерации органов, причем по типу эпиморфоза. Целое животное из части тела не восстанавливается. Способность к морфаллаксису очень ограничивается. Она сводится в основном к реорганизации, пере-

стройке тканей и клеток на начальной стадии регенерации органа, в период образования регенерационной бластемы, при которой происходит дедифференцировка тканей мезодермального происхождения остатка органа. Способность к дедифференцировке на этом этапе эволюции в процессе эпиморфоза понижается по сравнению с таковой на более раннем этапе филогенеза, когда регенерация совершается путем морфаллаксиса.

Наконец, на еще более высоком этапе эволюции, у бесхвостых амфибий, рептилий, птиц, у млекопитающих и человека способность к регенерации путем морфаллаксиса практически совсем исчезает, путем эпиморфоза — резко редуцируется или тоже совсем исчезает, при этом почти полностью исчезает способность к дедифференцировке, сохраняясь в ограниченной степени для скелетных мышц и поджелудочной железы (Е. Ш. Герловин, 1971)¹. Способность к бесполому размножению у животных этой группы полностью отсутствует. Здесь следует отметить, что процесс бесполого размножения, как и регенерация путем морфаллаксиса или эпиморфоза, сопровождается дедифференцировкой. При исчезновении способности к дедифференцировке уменьшается и исчезает способность к регенерации органов и тканей.

Если взять не сравнительный, а онтогенетический ряд животных, то и там наблюдается сходная закономерность. Способность к репаративной регенерации, как правило, уменьшается с возрастом животных. Приведем примеры. Конечности у головастики лягушек хорошо регенерируют на ранних стадиях метаморфоза и утрачивают эту способность позднее. У щенков до месячного возраста кости свода черепа полностью регенерируют, а позднее и у взрослых собак не регенерируют. Таким образом, и в онтогенезе способность к регенерации падает вместе со способностью к дедифференцировке, по крайней мере для конечностей и некоторых других органов.

¹ Здесь необходимо отметить, что под дедифференцировкой мы понимаем вполне определенное явление (Л. В. Полежаев, 1974). Между тем некоторые исследователи (И. И. Дедов, 1971; И. Б. Токин, 1974) по-другому понимают дедифференцировку и описывают ее в процессах восстановления печени и некоторых других внутренних органов у млекопитающих. Мы полагаем, что в этих представляющих несомненный интерес исследованиях, касающихся восстановления эпителиальных органов, правильнее было бы говорить об изменениях, связанных с изменением функциональной активности. Э. Хей (1969) и др. эти изменения к дедифференцировке не относят,

Вместе с тем мы встречаемся с появлением в филогенезе новой замечательной закономерности: оказывается, что у животных, утративших способность к регенерации путем морфаллаксиса и путем эпиморфоза, можно экспериментально вызвать регенерацию органа или ткани, но она происходит уже в ряде случаев новым способом — путем индукции. Следовательно, этот способ регенерации в эволюции и онтогенезе является самым новым этапом. Приведем некоторые примеры.

У амфибий хрусталик (орган) возникает в эмбриогенезе путем индукции из эктодермального эпителия под влиянием глазного зачатка. Позднее эпителий утрачивает способность к формообразованию хрусталика и после удаления последнего хрусталик не индуцируется (Spremann, 1936). Однако после удаления хрусталика у взрослых тритонов новый хрусталик регенерирует путем индукции из дорсального края радужной оболочки под влиянием сетчатки (Colucci, 1891; Wolff, 1895; Spremann, 1936), а у шпорцевой лягушки — из эпителия роговицы (см. О. Г. Строева, 1971).

У взрослых лягушек при удалении хрусталика и сетчатки глаза пигментный эпителий не способен к регенерации сетчатки, не дедифференцируется и не пролиферирует. Однако если при тех же условиях в глаз подсадить кусочек сетчатки, то он индуцирует в пигментном эпителии дедифференцировку, пролиферацию и регенерацию из него сетчатки путем индукции (Г. В. Лопашов, А. А. Сологуб, 1970, 1973).

В опытах на млекопитающих мы видим сходную картину. У взрослых мышей, крыс и собак кости свода черепа не регенерируют. Если же в области дефекта черепа пересадить костные опилки, то под влиянием выделяющихся из них остеогенных веществ, действующих на клетки молодой незрелой соединительной ткани, происходит регенерация путем индукции.

Сходное мы видим при регенерации ткани зуба у собак. Из пересаженного в камеру зуба кусочка амфодонта под влиянием дентинных опилок происходит регенерация путем индукции ткани зуба (Л. В. Полежаев и др., 1958; Л. В. Полежаев, 1961, 1968а).

При имплантации в неспособную к регенерации при обычных условиях поврежденную мышцу сердца кролика прокрашенного трипановым синим некротизированного кусочка скелетной мышцы происходит регенерация путем

индукции мышечных волокон (Л. В. Полежаев, 1962, 1968а), что подтверждается рядом других опытов, сообщаемых в этой монографии.

Значит, при утрате способности к репаративной регенерации органов и тканей в фило- и онтогенезе животных происходит закономерная смена способов регенерации, и, несмотря на исчезновение способности к морфаллаксису и эпиморфозу, все же потенциально способность к регенерации сохраняется. Утраченную регенерационную способность можно восстановить и при этом выявляется новый способ, или механизм, регенерации — регенерация путем индукции.

Выводы

1. В эволюции и онтогенезе у животных, обладающих способностью к репаративной регенерации, она закономерно изменяется, понижается.

2. В этом процессе закономерно снижается способность к разрушению и дедифференцировке тканей, с одной стороны, и бесполому размножению — с другой.

3. В эволюции и онтогенезе вначале возникает способность к морфаллаксису, затем — к эпиморфозу и, наконец, к регенерации путем индукции. Другими словами, закономерно изменяются способы, или механизмы, регенерации: реорганизация, отращивание и индукция.

История открытия регенерации путем индукции

Приближаясь к концу анализа интересующего нас вопроса, необходимо отчетливо выяснить, не сводится ли явление регенерации путем индукции к уже ранее известным явлениям? Не было ли оно известно раньше? Не является ли оно лишь новой интерпретацией давно известного? Кем и когда оно было установлено?

Обсуждая вопрос о способах регенерации, Л. Д. Лиюзнер (1972) пришел к выводу, что явление регенерации путем индукции — это лишь одна из разновидностей эпиморфоза. Вместе с тем высказывалось мнение, что это явление нельзя отграничить от морфаллаксиса, поскольку в обоих случаях происходит известная реорганизация клеточного материала, например, дедифференцировка клеток радужной оболочки при вольфовской регенерации хрусталика

у тритонов. Другими словами, отмечается, что различные способы регенерации могут до известной степени сочетаться одно с другим. Верно, они могут сочетаться, но при этом каждый из них обладает своей спецификой, о чем мы уже говорили выше. Для морфаллаксиса характерна реорганизация, для эпиморфоза — отрастание от раневой поверхности детерминированного материала, для регенерации путем индукции — индукция, качественное превращение клеточного материала в процессе регенерации.

Ч. Бодемер (1971), который не располагает собственными экспериментальными данными или какими-либо экспериментальными доказательствами других исследователей, делает попытку истолковать давно известные явления регенерации у гидр и планарий с точки зрения индукции. Однако иное истолкование известного явления доказательством или открытием не является. Кроме того, наши данные относятся к таким органам и тканям (череп, зуб, сердце) млекопитающих, которые при обычных условиях повреждения к регенерации не способны. Гидры и планарии же обладают высокой способностью к регенерации и у них установлены два ее способа: морфаллаксис и эпиморфоз, но не индукция.

А. Н. Студитский (1973) пишет, что «эпифиз трубчатой кости, пересаженный под кожу в условиях максимального освобождения от периоста, может индуцировать развитие диафизарной трубки с костным мозгом до 2—3 см длины» и что «с той же точки зрения можно интерпретировать и работы Л. В. Полежаева по регенерации костей свода черепа, тканей зуба у собак и мышцы сердца у крыс, и интерпретируемые автором как процессы, осуществляемые путем индукции»¹.

Данные А. Н. Студитского представляют интерес, но не ясно, индуцируется ли участок диафизарной трубки или это рост ее от эпифизарной пластинки. Для установления явления регенерации путем индукции недостаточно дать какое-то объяснение наблюдаемому процессу. Необходимо вскрыть его механизм, представить экспериментальные доказательства. В рассматриваемом случае надо показать индуктор, реагирующий материал, процесс и условия индукции. В опытах А. Н. Студитского этого не было сделано,

¹ А. Н. Студитский. Учение о регенерации на подъеме. — В кн.: Регуляторные механизмы регенерации. «Медицина», 1973, с. 3—11.

в наших — было. Если бы А. Н. Студитский дал экспериментальное доказательство тому, что в его опыте действительно имеет место регенерация путем индукции, то этим на новом примере он подтвердил бы ранее установленное нами явление (Л. В. Полежаев, 1957; Л. В. Полежаев и др., 1957, и др.).

Явление регенерации путем индукции было открыто следующим образом. Вначале в опытах на взрослых тритонах было установлено, что после удаления хрусталика он может регенерировать из верхнего края радужной оболочки (Colucci, 1891; Wolff, 1895). Факт был установлен, но механизм его не был вскрыт. Позднее было показано, что в нормальном онтогенезе у зародышей амфибий хрусталик индуцируется из эпидермального эпителия глазным зачатком (Spemann, 1901). Значительно позднее при разработке этого вопроса было установлено, что сетчатка глаза личинок и взрослых амфибий обладает способностью к индукции линзы из эпидермального эпителия и некоторых других тканей (Mangold, 1931; Spemann, 1936). И еще позднее при специальной разработке вопроса о вольфовской регенерации хрусталика был точно установлен ее индукционный механизм (Stone, 1960; Reyer, 1962, 1971; Yamada, 1967, 1972).

Между тем в учении о регенерации, как уже нами отмечалось выше, всеми исследователями со времен Morgan (1901) рассматривались только два основных способа регенерации: морфаллаксис и эпиморфоз. Хотя вольфовская регенерация хрусталика была хорошо известна, она рассматривалась как особое, уникальное явление и никем к новому способу или механизму регенерации не относилась.

До конца 40-х годов XX века было два основных русла в учении о регенерации: медицинское, занимавшееся вопросами заживления ран, костных переломов и рядом других вопросов, относящихся к регенерации тканей у человека и близких к нему млекопитающих, и биологическое, изучающее главным образом регенерацию органов у низших животных, обладающих высокой способностью к регенерации. Лишь в конце 40-х годов XX века биологи вплотную подошли к вопросу о регенерации органов и тканей у млекопитающих. В связи с этим была поставлена и стала экспериментально разрабатываться проблема утраты и восстановления регенерационной способности органов и тканей у млекопитающих и в принципе у человека. В процессе

этой разработки были проведены исследования по восстановлению утраченной регенерационной способности костей свода черепа, тканей зуба и мышцы сердца у собак и некоторых других видов млекопитающих. Были получены положительные результаты и при этом был открыт ранее неизвестный способ регенерации путем индукции у млекопитающих (Л. В. Полежаев, 1957, 1968а, 1971; Л. В. Полежаев и др., 1957; А. И. Матвеева, 1962; В. И. Канторова, 1968). Эти данные позволили ввести в учение о регенерации понятие регенерации путем индукции наряду с морфаллаксисом и эпиморфозом.

В опытах на лягушках было показано явление регенерации путем индукции сетчатки из пигментного эпителия глаза (Г. В. Лопашов, А. А. Сологуб, 1970, 1973). Таким образом, открытие явления регенерации путем индукции получило свое подтверждение и стало ясно, что его можно искать и обнаружить в некоторых других случаях, в основном там, где регенерационная способность утрачивается и ее можно восстановить экспериментальным путем.

Выводы

1. В учении о регенерации вплоть до последних лет господствовало представление только о двух способах, или механизмах, регенерации: морфаллаксисе и эпиморфозе (Morgan, 1904). Некоторые исследователи стали относить к регенерации явления гипертрофии после резекции органов — «регенерационная гипертрофия» (М. А. Воронцова, 1953; М. А. Воронцова, Л. Д. Лиознер, 1957).

2. Было известно уникальное явление регенерации хрусталика из верхнего края радужной оболочки у тритонов (Colucci, 1891; Wolff, 1895). Позднее было установлено, что в его основе лежит механизм индукционного действия сетчатки на край радужной оболочки. Но и после этого биологи и тем более врачи о регенерации путем индукции не писали.

3. После разработки проблемы утраты и восстановления регенерационной способности органов и тканей у животных нами было установлено ранее неизвестное явление регенерации путем индукции у млекопитающих на примерах регенерации костей свода черепа, тканей зуба у собак, крыс и мышей и мышцы сердца у кроликов (Л. В. Полежаев, 1957, 1962; Л. В. Полежаев и др., 1958; А. И. Матвеева, 1958, 1962; В. И. Канторова, 1968, и др.).

4. Далее была показана регенерация путем индукции сетчатки из пигментного эпителия глаза у лягушек (Г. В. Лопашов, А. А. Сологуб, 1970).

5. Таким образом, было открыто новое, ранее неизвестное явление, или механизм регенерации органов и тканей у млекопитающих и других животных.

Формула явления регенерации путем индукции у млекопитающих

Весь предшествующий анализ позволяет нам сделать обобщение в следующей формуле: *экспериментально установлено неизвестное ранее явление (механизм, способ) регенерации путем индукции у млекопитающих, заключающееся в том, что новообразующаяся часть органа (кости черепа у взрослых собак, крыс и мышей, а по клиническим данным у людей; ткани зуба у собак; мышечные волокна сердца у кроликов) возникает под влиянием специфического индуктора (костные опилки в свежем, консервированном, глубоко замороженном или лиофилизированном состоянии; дентинные опилки; куски прокрашенных трипановым синим некротизированных скелетных мышц) из реагирующего материала (клетки незрелой соединительной ткани; клетки амфодонта; какие-то миогенные или немиеогенные клетки в миокарде), находящегося в области дефекта и качественно изменяющего направление своей дифференцировки (превращающегося соответственно в кость, дентиноподобную ткань и мышечные волокна) при наличии определенных условий (наличие твердой мозговой оболочки и определенных клеточных источников).*

Значение установления регенерации путем индукции

Обнаружение регенерации путем индукции дает прежде всего установление нового, ранее неизвестного механизма, или способа, регенерации, помимо известных морфаллакса, эпиморфоза и «регенерационной гипертрофии». Экспериментальное доказательство того, что в основе некоторых процессов регенерации лежат явления индукции, а не реорганизация и рост. Установлено, что этот механизм может быть обнаружен не только у низших позвоночных (амфибий), но и у высших (млекопитающие).

Знание нового механизма (способа) регенерации путем индукции имеет как теоретическое, так и практическое значение. Теоретическое потому, что оно направляет исследование по новому руслу: на поиски новых примеров регенерации путем индукции у разных видов животных, на поиски индуцирующих факторов и раскрытие их природы — обнаружение специфических индуцирующих веществ, на поиски клеточных источников реагирующего материала, на поиски условий индукции в процессах регенерации. Каждая группа этих вопросов представляет большую и сложную биологическую проблему. Это ясно видно на следующих примерах. Первичный организатор был открыт 50 лет назад (Spemann, Mangold, 1924). Однако до сих пор, несмотря на интенсивную работу многих выдающихся исследователей и многих лабораторий мира, химическая природа индуцирующих веществ и механизм индукции остаются неясными.

Возможно, что изучение природы индуцирующих факторов и механизма индукции в процессах регенерации органов и тканей будет более перспективным, чем в указанном выше исследовании. Другой пример — изучение источников реагирующего материала в процессах регенерации путем индукции. Эта проблема непосредственно связана с такими общебиологическими проблемами, как проблема метаморфоз, проблемы камбиальных и стволовых клеток, сложность и значение которых понятны каждому морфологу. Возможно, что исследование их на примерах регенерации путем индукции позволит найти новые подходы к их решению. Мы видели, что мышечные волокна можно индуцировать из немиогенных элементов. Это заставляет предположить наличие либо метаморфоз, либо камбиальных источников регенерации мышечной ткани. В этой связи следует отметить некоторые очень интересные работы американских исследователей, выполненные с помощью тонких и точных современных методик. Konigsberg (1963) культивировал *in vitro* диссоциированные клетки, полученные из мышц конечности 11—12-дневного куриного эмбриона. Из одной изолированной мышечной клетки он получал клон, т. е. чистую популяцию миобластов, превращающихся далее в мышечные волокна. Однако из одного миобласта такого мышечного клона при дальнейшем культивировании затем возникали популяции не только мышечных, но и фибробластоподобных клеток. Дальнейшие исследования (Mayne, Abbott, Schiltz, 1972) показали, что эти

последние клетки — настоящие фибробласты: они способны к синтезу гликозаминогликанов и коллагена, подобно клеткам, выделенным из кожи цыпленка. Уместно заметить, что к метаплазии способны клетки и других клонов. Так, из клональных клеток пигментной оболочки сетчатки куриного эмбриона при культивировании их *in vitro* были получены не только пигментные клетки, но и хрусталикоподобные структуры (Eguchi, Okada, 1973).

Открывается новая перспектива в исследовании миогенеза в нормальном развитии и при регенерации. Возможно, что в организме есть клетки камбиального типа или стволовые, которые могут дать начало клеткам-сателлитам и миобластам, а последние — мышечным волокнам.

Достаточно сложен и перспективен вопрос о природе клеток, могущих дать начало хрящу или кости в процессах регенерации путем индукции, чем в настоящее время занимается В. И. Канторова (1973).

При изучении индукции мышечных волокон в мышце сердца кролика под влиянием имплантированного некротизированного кусочка скелетной мышцы открывается целый спектр новых вопросов: изучение возможности метаплазии, условий вторичной дифференцировки мышечных волокон, природы и механизма образования «гибридных», сердечно-скелетного типа, мышечных волокон и др.

Не менее интересен и важен аспект практического исследования регенерации путем индукции у млекопитающих. Примеры, с которыми мы познакомились, показывают, что потенциально в организме млекопитающих, утративших способность к регенерации тканей некоторых органов, есть клеточный реагирующий материал и индуцирующие регенерацию факторы, которые можно привести в движение и восстановить утраченную регенерационную способность костей черепа, тканей зуба, мышцы сердца и, возможно, тканей других органов. Для достижения этой цели надо не стимулировать процессы клеточного размножения, как это требовалось для получения регенерации, протекающей путем эпиморфоза, по теории «раневых гормонов» (Bier, 1917; Haberlandt, 1922, и др.), а совсем другое: создать условия для возникновения индукционного механизма регенерации. Создать активно действующий специфический индуцирующий фактор и подготовить специфический реагирующий материал.

Не исключено, что этот новый подход может оказаться перспективным и плодотворным для получения регенера-

ции органов и тканей у млекопитающих и в других случаях и на этом пути можно будет получить регенерацию тканей других органов, не регенерирующих при обычных условиях их повреждения.

В ы в о д ы

1. Установление нового, ранее неизвестного явления регенерации путем индукции у млекопитающих имеет как теоретическое, так и практическое значение.

2. Теоретическое значение данного явления состоит в раскрытии иного механизма процесса регенерации, который только предполагали у низших позвоночных (амфибий), но экспериментально не могли его обнаружить, а у высших животных (млекопитающих) даже не предполагали, поскольку у них способность к репаративной регенерации органов низка.

3. Изучение механизма регенерации путем индукции открывает новые перспективы в исследовании ряда общепарафизиологических вопросов: о метаморфозе клеток и тканей, о наличии камбиальных или стволовых элементов, о новых путях возникновения тканей в нормальном онтогенезе и при регенерации, о природе индуцирующих факторов и др.

4. Практическое значение установленного явления состоит в том, что открывается новый подход к проблеме утраты и восстановления регенерационной способности ряда тканей и органов у млекопитающих и человека.

О б щ и е в ы в о д ы

1. В учении о регенерации наряду с ранее известными способами, или механизмами, этого процесса (морфаллаксия, эпиморфоз, «регенерационная гипертрофия») установлено новое, ранее неизвестное явление (механизм или способ) регенерации путем индукции.

2. В основе морфаллаксии лежит явление реорганизации клеток и тканей, в основе эпиморфоза — отращивание от ампутационной раневой поверхности, в основе «регенерационной гипертрофии» — гиперплазия и гипертрофия клеток остатка органа, в основе регенерации путем индукции — явление индукции. Таким образом, все эти явления различаются по механизму, или способу, процесса.

3. Каждый из указанных способов регенерации может быть в чистом виде или в том или ином сочетании с другим способом, что не отрицает существования и значения каждого из них. Однако всегда преобладает какой-то один из этих способов, что и определяет общий характер процесса регенерации.

4. Примеры регенерации путем индукции у млекопитающих: регенерация костей свода черепа у мышей, крыс, собак и человека, вызванная методом деструкции; регенерация тканей зуба у собак, вызванная методом деструкции и метаплазии амфодонта; регенерация мышечных волокон сердца, вызванная имплантацией в миокард кусочков прокрашенной трипановым синим некротизированной скелетной мышцы.

5. Установлены, кроме того, также примеры регенерации путем индукции у амфибий: вольфовская регенерация хрусталика из верхнего края радужной оболочки под влиянием сетчатки у взрослых тритонов и индукция сетчатки из пигментного эпителия глаза под влиянием имплантированного в глаз кусочка сетчатки у взрослых лягушек.

6. Таким образом, регенерация путем индукции не есть какое-то уникальное явление, наблюдаемое в каком-то отдельном особом случае, как это предполагали в отношении вольфовской регенерации хрусталика у тритонов, а явление, встречающееся в ряде других случаев. Вместе с тем нет оснований считать, что это явление универсальное, которое встречается в любом процессе регенерации. Это качественно своеобразное, особое явление, существующее наряду с другими способами (механизмами) регенерации и не сводимое к ним.

7. В эволюции измеялись способы репаративной регенерации, причем имело место закономерное уменьшение способности к разрушению и дедифференцировке основных тканей и клеток органа мезодермального происхождения (соединительная ткань, хрящ, кость, мышцы). На низших ступенях эволюции у низших беспозвоночных (амебы, инфузории, гидры, планарии) регенерация может происходить путем морфаллаксиса, когда из части тела возникает целый организм. Наряду с этим у них возможна регенерация по типу эпиморфоза. Эти животные обладают способностью к бесполому размножению. При этом как при морфаллаксисе, так и при бесполом размножении клетки и ткани очень пластичны, способны к реорганизации и

дифференцировке. На более высоких ступенях эволюции (раки, тараканы, аксолотли, тритоны и др.) способность к бесполому размножению и регенерации целого из части исчезает, способность к морфаллаксису и дифференцировке очень ограничивается. Регенерация протекает по типу эпиморфоза.

На самых высоких ступенях эволюции (млекопитающие, человек) нет ни бесполого размножения, ни способности к регенерации целого животного из части, способность к дифференцировке и эпиморфозу резко ограничивается или исчезает, сохраняясь лишь для немногих тканей (скелетные мышцы, регенерация трубчатых костей от надкостницы и др.). Обычно вместо регенерации органов или специфических тканей происходит заживление ран, рубцевание. Способность к репаративной регенерации органов и тканей исчезает.

7. Однако и при утрате регенерационной способности органов и тканей возможно вызвать их восстановление или индукцию, регенерацию. Это достигается путем резкого усиления разрушения и дифференцировки тканей. При этом может быть восстановлен утраченный способ регенерации путем эпиморфоза, как, например, для конечностей у бесхвостых амфибий и других позвоночных, или может быть вызвана регенерация путем индукции, примеры некоторых были приведены выше. Следовательно, и при утрате регенерационной способности потенциально сохраняется возможность ее восстановления. Необходимо только привести в движение эти скрытые, дремлющие факторы.

8. Знание явления регенерации путем индукции открывает перспективы для новых исследований ряда важных общепаразитических проблем: для изыскания новых примеров упомянутых явлений, для изучения индуцирующих факторов и их природы, для изучения реагирующего материала, его происхождения и свойств, для исследования возможности метаморфоза тканей при регенерации и др.

9. Наряду с теоретическим имеется и практическое значение положения о регенерации путем индукции. Это ясно видно из примеров по регенерации путем индукции костей свода черепа, нашедших подтверждение в клинике при операциях у людей, тканей зуба, мышцы сердца и вполне возможно в некоторых других, пока еще не выявленных случаях.

10. При регенерации путем индукции, подобно эмбриональной индукции, всегда следует различать: индуктор, реагирующий материал, условия и сам процесс индукции.

11. Обобщая все сказанное выше, может быть предложена следующая формула.

Экспериментально установлено неизвестное ранее явление (механизм, способ) регенерации путем индукции, заключающееся в том, что новообразующая часть органа возникает под влиянием специфического индуктора из реагирующего материала, находящегося в очаге повреждения и качественно изменяющего направление своей дифференцировки при наличии определенных условий.

Литература

- Абрикосов А. И.* Частная патологическая анатомия. Сердце и сосуды. Ч. 2. М.—Л., «Медгиз», 1947.
- Абрикосов А. И.* Основы общей патологической анатомии. М., «Медгиз», 1949.
- Альбицкий Б. А.* Материалы к вопросу о гетеротопическом образовании кости и стимуляции костеобразования. Томск, 1959.
- Аничков Н. Н.* О воспалительных изменениях миокарда. Дисс. Спб., 1912.
- Астрахан В. И.* Материалы к изучению закономерностей в процессе регенерации. М., Изд-во I МГУ, 1929.
- Ахабадзе Л. В.* Исследование регенеративных возможностей сердечной мышцы у молодых млекопитающих.—«ДАН СССР», 1966, т. 170, № 2, с. 478—481.
- Балакина В. С.* Влияние введенной размельченной кости на процесс регенерации костной ткани при переломе.—«Труды Ленингр. научно-исслед. ин-та ортопед. и травматол.», 1956, вып. 5, с. 26—41.
- Белоус А. М.* Экзогенная органоспецифическая рибонуклеиновая кислота как фактор индукции в процессах регенерации костной ткани. Автореф. дис. докт. Харьков, 1968.
- Богораз Н. А.* О новом принципе автотрансплантации кости со скелетообразовательной целью.—«Мед. мысль», 1924, № 5—7, с. 1—3.
- Богораз Н. А.* О костной пластике мелкими частями костей.—Труды 17-го съезда российских хирургов. Л., 1926.
- Бологин Г. Д.* Регенерация костных полостей при методе пломбировки костными стружками. Дис. докт. Хабаровск, 1945.
- Бродский В. Я.* Трофика клеток. М., «Наука», 1966.
- Брудастов А. Н.* Гомопластика черепной костью поворожденного в эксперименте.—«ДАН СССР», 1952, т. 86, № 5, с. 1057—1060.
- Брудастов А. Н.* Гомопластическое замещение дефектов черепа у кролика.—«ДАН СССР», 1954, т. 94, № 1, с. 161—164.
- Брудастов А. Н.* Гомопластическое замещение дефектов черепа в эксперименте. Дис. канд. Фрунзе, 1955.
- Виткус А. С.* Регенеративные процессы сердечной мышцы в течение заживления экспериментального инфаркта миокарда. «Арх. анат.», 1969, т. 56, № 1, с. 53—57.
- Войткевич А. А.* Регенерация и гипертрофия. «Арх. пат.», 1966, т. 28, № 3, с. 3—11.
- Войткевич А. А., Краснощеков Г. П.* Некоторые аспекты «современных» представлений о посттравматической регенерации. «Арх. анат.», 1971, т. 60, № 3, с. 92—106.
- Волков Г. И.* Первичная пластика дефектов черепа измельченной костью.—Тезисы докладов Всероссийской конференции хирургов. Саратов, 1966, с. 176—177.
- Волков Г. И.* Пластика дефектов черепа. Автореф. дис. докт. Уфа, Минздрав РСФСР, Башк. Гос. мед. ин-т, 1971.

- Воронцова М. А.* Регенерация органов у животных. М., «Советская наука», 1949.
- Воронцова М. А.* Восстановление утраченных органов у животных и человека. М., «Советская наука», 1953.
- Воронцова М. А., Лиознер Л. Д.* Физиологическая регенерация. М., «Советская наука», 1955.
- Воронцова М. А., Лиознер Л. Д.* Бесполое размножение и регенерация. М., «Советская наука», 1957.
- Газрилов Е. И.* Реакция пульпы зуба на различные экспериментальные воздействия. Дис. докт. Москва—Запорожье, 1957.
- Гессе М. А., Гессе Э. Ф.* Гистологические изменения рубцовой ткани после ранения сердца. «Нов. хир. арх.», 1934, т. 6, № 21, с. 25—48.
- Гинцбург Г. И.* Замещение дефектов черепа у взрослых крыс и собак. — «ДАН СССР», 1952, т. 87, № 5, с. 869—872.
- Гинцбург Г. И.* Замещение костных дефектов черепа у млекопитающих. — «Труды ин-та морфологии животных АН СССР», 1954, т. 11, с. 158—174.
- Глазалева В. В., Чечулин Ю. С.* Ультраструктурные основы нарушения функции сердечной мышцы. М., «Наука», 1968.
- Горохова Г. П.* Изучение полового хроматина в некоторых тканях в норме и при регенерации кости. Автореф. дис. канд. М., 1971.
- Григорьев Л. М.* К вопросу о вторичной дифференцировке эксплантационной эмбриональной сердечной мышцы. — «Бюлл. эксп. биол.», 1957, т. 44, с. 93—94.
- Григорьев Л. М.* Рост и вторичная дифференцировка сердечной мышцы взрослых животных вне организма. — «Журн. общ. биол.», 1960, т. 21, № 6, с. 465—467.
- Григорьев Л. М.* К вопросу о дифференцировке тканей в процессе регенерации в условиях эксплантации. — В кн.: Механизмы регенерации и клеточного деления. М., «Медицина», 1971, с. 40—42.
- Григорьев Л. М., Шелкунов А. Н.* Рост и вторичная дифференцировка эксплантационной сердечной мышцы взрослых млекопитающих. — «ДАН СССР», 1974, т. 214, № 4, с. 962—965.
- Давыдовский И. В.* Общая патология человека. М., «Медгиз», 1969.
- Дедов И. И.* Дедифференцировка — атрибут регенерации. — В кн.: Механизмы регенерации и клеточного деления. М., «Медицина», 1971, с. 42—43.
- Донюков И. Н.* Гомопластическое закрытие дефектов твердой мозговой оболочки и некоторые закономерности проявления регенерации костей свода черепа в эксперименте. Автореф. дис. канд. Рязань, 1970.
- Дробышева Р. А.* О жизнеспособности, детерминации и межтканевых взаимодействиях тканей миокарда, консервированных в среде 199 и трансплантационных в скелетную мышцу. — В кн.: Гистогенез, регенерация и трансплантация миокарда и скелетных мышц. — Труды Куйбышевского мед. ин-та, 1970, т. 67, с. 126—131.
- Дукельский Б. Е.* Местная кистозная фиброзная остеодистрофия. «Сов. хир.», 1932, т. 3, № 5—4, с. 217—223.
- Елисеев В. Г.* Соединительная ткань. М., «Медгиз», 1959.
- Завадовский М. М.* Динамика развития организмов. М., «Госмедиздат», 1931.
- Заварзин А. А.* Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Вып. 1—2. М., «Медгиз», 1947.

- Запязгаев В. В.* Изменения и репаративные процессы в миокарде кроликов вследствие ортостатического коллапса. Автореф. дис. канд. Ярославль, 1969.
- Запязгаев В. В.* Репаративная регенерация миокарда в очагах повреждения, возникших после ортостатического коллапса. «Арх. анат.», 1971, т. 60, № 5, с. 74—80.
- Зазаржевский В. П.* Свободная пересадка измельченной спонгиозной ткани.—Вопр. ортопед. и травматол., 1958, т. 7, с. 241—248.
- Ильин В. А.* Пластическое замещение дефектов нижней челюсти костной щеченкой.—«Стоматология», 1950, № 4, с. 33.
- Ильин В. А.* Пластическое замещение дефектов нижней челюсти костной щеченкой. Дис. докт. Архангельск, 1953.
- Канторова В. И.* Замещение дефектов черепа у собак регенерирующей костью при гетеротрансплантации костных опилок.—«ДАН СССР», 1968, т. 179, № 4, с. 993—996.
- Канторова В. И.* О роли твердой мозговой оболочки при индукции регенерации костей свода черепа.—«Онтогенез», 1972, т. 3, № 5, с. 448—455.
- Канторова В. И.* Индукция эктопического остеогенеза у взрослых млекопитающих при гомо- и гетеротрансплантации измельченной костной ткани.—«ДАН СССР», 1973, т. 208, № 5, с. 1209—1212.
- Канторова В. И.* Остеогенная роль твердой мозговой оболочки у взрослых кроликов при регенерации черепной кости.—«Онтогенез», 1975, т. 6, № 1, с. 63—70.
- Канторова В. И.* Эктопическая индукция костной и хрящевой тканей в диффузионных камерах у взрослых кроликов под воздействием измельченной костной ткани.—«Онтогенез», 1976, т. 7, № 3, с. 262—270.
- Канторова В. И., Жукова Г. Н.* Индукция регенерации костной ткани в области дефекта черепа у собак при гетеротрансплантации свежих и лиофилизированных костных опилок.—«Онтогенез», 1971, т. 2, с. 177—187.
- Канторова В. И., Тимашкевич К. Д.* Регенерация черепных костей при гомотрансплантации консервированных костных опилок.—«Acta Chirug. Plasticae», 1971, т. 13, № 1, с. 31—43.
- Карапетян А. Е., Алексанян М. Г.* О регенераторных способностях миокарда 5—6-дневного цыпленка в культуре ткани.—В кн.: Симпозиум по регенерации миокарда. Ереван, 1970, с. 19—20.
- Карташев З. И.* О регенерации трубчатых костей из пересаженных мелких костных кусков и костной щеченки. Ростов-на-Дону, 1930.
- Кашаев П. О.* Гистогенез рубца сердечной мышцы при проникающих и непроникающих ранениях. Автореф. дис. канд. Ростов-на-Дону, 1955.
- К вопросу о закрытии дефектов черепа.*—«ДАН СССР», 1952, т. 87, № 4, с. 673—675. Авт.: Н. Ф. Баракина, Г. И. Гинцбург, Л. И. Корчак, Л. В. Полежаев и И. Г. Рогаль.
- Клибей М. Х.* Улучшение реваскуляризации поврежденного миокарда при стимуляции регенерации.—«Кровообращение», 1974, т. 7, № 5, с. 9—155.
- Клибей М. Х.* Стимуляция регенерации мышцы сердца у взрослых крыс под влиянием соединений кобальта.—«ДАН СССР», 1975, т. 223, № 1, с. 248—251.

- Ковалевский Л. С.* О регенерации костей свода головы при патологии.—В кн.: Материалы конференции по проблеме регенерации патологически измененных органов. Горький, 1967, с. 283—287.
- Ковалевский Л. С.* Комбинированный метод замещения костных дефектов крыши черепа.—В кн.: Научные труды Центрального института усовершенствования врачей. М., 1968, т. 112, с. 61.
- Колосова А. А.* К проблеме реактивности тканей сердца позвоночных. Дисс. докт. Ростов-на-Дону, 1961.
- Корж А. А.* Гетеротопические травматические оссификации. М., «Медгиз», 1963.
- Корнинг Г. К.* Топографическая анатомия головы. М—Л., «Госмедиздат», 1931.
- Кочетов Н. Н.* Изменения в миокарде после длительного сдавливания мягких тканей конечностей.—Труды воен.-мед. акад. им. Кирова, 1959, т. 92, с. 105—139.
- Кочетов Н. Н.* Сравнительное и экспериментальное исследование миокарда. Дисс. докт. М., 1961.
- Кудожкоцев В. П., Данченко Л. К.* Значение структуры остатка ампутированной конечности для ее регенерации.—«Науч. докл. высш. школы. Биол. науки», 1972, № 8, с. 25—29.
- Куница В. Д.* Замещение дефектов свода черепа костной щепкой при открытых и закрытых черепно-мозговых повреждениях.—В кн.: Механизмы регенерации клеточного деления. М., «Медицина», 1971, с. 86—87.
- Кяндарян А. К.* Стимуляция пролиферативной активности низкодифференцированных структур эмбрионального миокарда с помощью оротовой кислоты.—В кн.: Симпозиум по проблеме регенерации миокарда. Ереван, 1970, с. 65—66.
- Лаврищева Г. И.* Гомопластика костными осколками при больших дефектах трубчатых костей.—Тезисы научной конференции аспирантов и клинических ординаторов института травматологии и восстановительной хирургии. М., 1953, с. 35—36.
- Лаврищева Г. И.* О пломбировке костных полостей измельченным хрящем.—«Ортопед. травматол.», 1955, т. 1, с. 80.
- Лаврищева Г. И.* Гомопластика костными осколками при дефектах длинных трубчатых костей. Дисс. канд. М., 1957.
- Лаврищева Г. И.* Морфологические данные при ауто- и гомопластических пересадках костей.—В кн.: Проблемы пересадки и консервации органов и тканей. М., Институт эксп. биол. АМН СССР, 1959, с. 225—226.
- Лиознер Л. Д.* Восстановление утраченных органов. М., Изд-во АН СССР, 1962.
- Лиознер Л. Д.* О различных способах регенерации.—«Онтогенез», 1972, т. 3, № 1, с. 3—10.
- Лиознер Л. Д.* Основные проблемы учения о регенерации. М., «Наука», 1975.
- Лопашов Г. В.* Механизмы развития глаз в эмбриогенезе позвоночных. М., Изд-во АН СССР, 1960.
- Лопашов Г. В., Сологуб А. А.* Стимуляция метоплазии и эмбриональная индукция.—В кн.: Метоплазия тканей. М., «Наука», 1970, с. 23—39.
- (*Лопашов Г. В., Сологуб А. А.*) *Lopashov G. V., Sologub A. A.* Artificial metaplasia of pigmented epithelium into retina in tadpole and adult frogs.—«J. Embryol. exp. Morph.», 1973, v. 28, p. 521—546.

- Матвеева А. И. Динамика процесса регенерации костей свода черепа у собак, вызванной методом деструкции.—«ДАН СССР», 1958, т. 119, № 4, с. 830—833.
- Матвеева А. И. Замещение дефектов черепа регенерирующей костью. М., Изд-во АН СССР, 1962.
- Матвеева А. И., Митрофанова В. А. Замещение дефектов кости и твердой мозговой оболочки свода черепа при гомотрансплантации лиофилизированных твердой мозговой оболочки и костных опилок.—«ДАН СССР», т. 150, № 4, с. 934—937.
- Метаболическая и биологическая активность фракций РНК в процессе регенерации кости.— В кн.: Механизмы регенерации и клеточного деления. М., «Медицина», 1971, с. 14—15. Авт.: А. М. Белоус, А. К. Гулевский, Г. Ф. Ключева и В. В. Лемешко.
- Миракян В. О., Шперлинг И. Д. О миогенных клеточных элементах в грануляционной ткани поврежденного миокарда.—«Арх. пат.», 1972, т. 34, № 12, с. 29—33.
- Миракян В. О., Шперлинг И. Д., Мхитарян К. В. О результатах стимуляции пролиферативной потенции миокардиальных клеток желудочка сердца взрослых крыс в ходе репаративной регенерации.—«Кровообращение», 1972, т. 5, № 3, с. 42—49.
- (Насонов Н. В.) *Nassonow N. W.* Die Regeneration der Axolotl Extremitäten nach Ligaturanlegung.—«Roux' Arch. Entw.-mech. Organ.», 1930, Bd 124, S. 639—657.
- Насонов Н. В. Образование хряща *in vitro* у аксолотля.—«ДАН СССР», 1934, т. 3, № 3, с. 202—204.
- Насонов Н. В. Добавочные образования, развивающиеся при вживлении хряща под кожу взрослых хвостатых амфибий. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1941.
- Непомнящих Г. И. Морфологическое изучение сердечной мышцы и соматической мышцы при аутотрансплантации в миокард собаки.—«Бюлл. экпер. биол.», 1966, № 2, с. 109—113.
- Окулова А. Н. О пересадке консервированной костной ткани человеческих плодов.—«Хирургия», 1955, т. 4, с. 63—66.
- Ольшванг Р. А. Регенерация накладных костей млекопитающих тканей человеческих плодов.—«Хирургия», 1955, т. 4, с. 63—66.
- (Оппель В.) *Oppel W.* Über Veränderungen des Myocards unter der Einwirkung von Fremdkörpern.—«Virch. Arch.», 1901, Bd 164, S. 406—436.
- О регенерации миокарда у млекопитающих.—«ДАН СССР» 1958, т. 119, № 5, с. 1039—1042. Авт.: Л. В. Полежаев, Л. В. Ахабадзе, Н. А. Захарова и В. Л. Мантьева.
- Остер В. Р. Экспериментальное исследование свободной аутопластики костной щебенкой.—«Экспер. хир.» 1959, т. 1, с. 28—63.
- (Подвысоцкий В.) *Podwysoski W.* Die Gesetze der Regeneration der Drüsenepithelien unter physiologischen Bedingungen.—«Fort-schritte der Medizin», 1887.
- Подвысоцкий В. В. Основы общей и экспериментальной патологии. Изд. 4-е. Спб., 1905.
- Пожариский И. Ф. О гетеропластическом образовании костной ткани. Дис. Харьков, 1904.
- Пожариский И. Ф. Регенерация и гипертрофия. Одесса, 1910.
- Полежаев Л. В. О возобновлении регенерационной способности у бесхвостых амфибий.—«Биол. журн.», 1933, т. 2, № 4—5, с. 357—367.

- Полежаев Л. В.* О значении остатка органа в процессе регенерации конечности у аксолотля.— «Арх. анат.», 1934, т. 13, № 1, с. 91—109.
- Полежаев Л. В.* О детерминации регенерата.— «ДАН СССР», 1934б, т. 4, № 8—9, с. 465—468.
- Полежаев Л. В.* Регуляция глазного зачатка и индукции линзы из зпителлия.— «Биол. журн.», 1936а, т. 5, № 3, с. 489—502.
- (*Полежаев Л. В.*) *Polejaiev L. V.* La valeur de la structure de l'organe et les capacités du blastème régénératif dans le processus de la détermination du régénérat.— «Bull. Biol. France et Belg.», 1936b, v. 70, p. 54—85.
- (*Полежаев Л. В.*) *Polejaiev L. V.* Sur la restauration de la capacité régénérative chez les Anoures.— «Arch. Anat. micr.», 1936c, v. 32, p. 437—463.
- Полежаев Л. В.* О детерминации регенерата.— В кн.: Академия наук СССР академику Н. В. Насонову к 80-летию со дня рождения и 60-летию научной деятельности. М., Изд-во АН СССР, 1937а, с. 151—247.
- Полежаев Л. В.* О детерминации регенерата конечностей у аксолотля.— «ДАН СССР», 1937б, т. 15, с. 389—392.
- Полежаев Л. В.* Сравнение способов регенерации конечностей у бесхвостых и хвостатых амфибий.— «ДАН СССР», 1941, т. 30, № 4, с. 365—367.
- Полежаев Л. В.* История проблемы и понятия детерминации в механике развития.— «Успехи совр. биол.», 1944а, т. 18, № 2, с. 291—313.
- Полежаев Л. В.* Детерминация и основные понятия теории механики развития.— «Успехи совр. биол.», 1944б, т. 18, № 3, с. 121—144.
- Полежаев Л. В.* Основы механики развития позвоночных. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1945.
- Полежаев Л. В.* Очерк исследований по регенерации в СССР с 1917 по 1947 г.— «Успехи совр. биол.», 1947, т. 24, № 2 (5), с. 247—268.
- Полежаев Л. В.* Исследования по механике процесса регенерации в СССР.— «Успехи совр. биол.», 1947б, т. 24, № 6, с. 375—402.
- Полежаев Л. В.* Утрата и возобновление регенерационной способности конечностей у бесхвостых амфибий.— Труды ин-та цитол., гистол. и эмбриол., 1948, т. 2, № 2, с. 1—128.
- Полежаев Л. В.* Замещение костных дефектов черепа у мышей.— «ДАН СССР», 1951, т. 77, № 3, с. 525—528.
- Полежаев Л. В.* О регенерации и развитии покровных костей черепа у некоторых млекопитающих.— «ДАН СССР», 1956, т. 107, № 4, с. 613—616.
- Полежаев Л. В.* Восстановление нерегенерирующих костей черепа у млекопитающих.— «Изв. АН СССР. Серия биол.», 1957, № 5, с. 556—571.
- Полежаев Л. В.* Новые методы замещения костных дефектов черепа.— Труды I съезда хирургов Российской Федерации. Л., 1959, с. 276—280.
- Полежаев Л. В.* Регенерация конечностей у аксолотлей при пересадке деструктурированных тканей аксолотлей и млекопитающих.— «ДАН СССР», 1960, т. 131, № 6, с. 1468—1471.
- Полежаев Л. В.* Превращение тканей при имплантации в зуб собаки.— «ДАН СССР», 1961, т. 141, № 4, с. 994—997.

- Полежаев Л. В.* Регенерация мышцы сердца у кроликов при имплантации мышцы, обработанной трипановым синим.—«ДАН СССР» 1962, т. 145, № 3, с. 681—684.
- Полежаев Л. В.* Регенерация путем индукции.—В кн.: Материалы 4-й конференции по вопросам регенерации и клеточного деления. М., 1964, с. 103—106.
- Полежаев Л. В.* Регенерация путем индукции.—«Журн. общ. биол.», 1966, т. 27, № 2, с. 223—233.
- Полежаев Л. В.* Утрата и восстановление регенерационной способности органов и тканей у животных. М., «Наука», 1968а.
- Полежаев Л. В.* Регенерация и гипертрофия.—«Арх. анат.», 1968б, т. 55, № 9, с. 70—75.
- Полежаев Л. В.* Метаплазия и индукция тканей по Левандеру.—В кн.: Метаплазия тканей. М., «Наука», 1970а, с. 45—69.
- Полежаев Л. В.* Биологические принципы регенерации кости.—Труды II Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. М., ЦИТО, 1970б, с. 134—140.
- Полежаев Л. В.* Новое о регенерации путем индукции.—В кн.: Механизмы регенерации и клеточного деления. М., «Медицина», 1971, с. 121—123.
- Полежаев Л. В.* Современное состояние проблемы регенерации миокарда.—«Кровообращение», 1972а, т. 5, № 3, с. 9—15.
- (Полежаев Л. В.) Poleshaev L. V. Organ Regeneration in Animals.* Charles C. Thomas. Publ., Springfield, Illinois, U. S. A., 1972b.
- Полежаев Л. В.* Авторадиографическое исследование источников новообразования мышц.—«ДАН СССР», 1973, т. 213, № 1, с. 239—244.
- Полежаев Л. В.* Регенерация и дедифференцировка.—«Арх. анат.», 1974, т. 66, № 2, с. 102—114.
- Полежаев Л. В.* Новообразование мышц при трансплантации мышц, обработанных трипановым синим.—«Онтогенез», 1975а, т. 6, № 4, с. 338—347.
- Полежаев Л. В.* Новообразование мышц в миокарде у кроликов при имплантации скелетных мышц, обработанных трипановым синим.—«ДАН СССР», 1975б, т. 220, № 2, с. 485—488.
- Полежаев Л. В.* Новообразование мышечных волокон и стимуляция восстановительных процессов в сердце при дифтерийном миокардите у кроликов.—«ДАН СССР», 1975в, т. 222, № 2, с. 247—250.
- Полежаев Л. В.* Новообразование скелетных мышц и скелетно-мышечно-и миокардоподобных структур у кроликов в опытах с диффузионными камерами.—«Онтогенез», 1975, т. 6, с. 593—601.
- Полежаев Л. В., Колчин С. П., Солнцева Г. Н.* Стимуляция регенерации мышцы сердца при дифтерийном миокардите.—«ДАН СССР», 1965, т. 165, № 4, с. 949—952.
- Полежаев Л. В., Матвеева А. И., Воробьева В. И.* О регенерации ткани зуба у собак.—«ДАН СССР», 1958, т. 120, № 1, с. 212—215.
- Полежаев Л. В., Матвеева А. И., Захарова Н. А.* Регенерация костей черепа под влиянием пересадки измельченных костей у млекопитающих.—«Бюлл. exper. биол.», 1957, т. 43, № 4, с. 93—98.
- Полежаев Л. В., Садокова И. Е., Латышева Н. И.* Морфологическое и биохимическое исследование восстановительных процессов в мышце сердца при дифтерийном миокардите у кроликов и проведении повторного курса введения биопрепаратов.—«Кровообращение», 1972, т. 5, № 3, с. 56—62.
- Потанина М. Н.* Регенерация костной ткани при дефектах черепа. Дис. канд. Л., 1963.

- Развитие, регенерация и трансплантация пищеварительных желез.* Под ред. Е. Ш. Герловина.— Труды Ленинград. сан.-гиг. мед. ин-та. Л., 1972, т. 100.
- Регенерация мышц сердца после мелкоочаговых метаболических повреждений.*— В кн.: Механизмы регенерации и клеточного деления. М., «Медицина», 1971, с. 193—194. Авт.: Ю. Г. Целларнус, Л. А. Семенова, Н. М. Белов и др.
- Регенерация органов у млекопитающих.* Под ред. Л. Д. Лисовера. М., «Медгиз», 1960.
- Роголь И. Г.* Влияние лучистых агентов и питания на восстановление костных дефектов черепных костей у белых крыс.— «ДАН СССР», 1952, т. 83, № 4, с. 953—956.
- Роголь И. Г.* Регулирование через обмен веществ регенерационных процессов черепных костей у некоторых теплокровных животных.— В кн.: Автореф. докладов 8-й научной конференции Белоцерковского сельскохозяйств. ин-та. Киев, 1955, с. 70—72.
- Роголь И. Г.* Значение витаминных факторов питания в костеобразовательных процессах.— «ДАН СССР», 1957, т. 115, № 1, с. 196—199.
- Румянцев А. В.* Культуры тканей вне организма и их значение в биологии. М., «Госмедиздат», 1932.
- Румянцев А. В., Березкина Л. Ф.* Наблюдения над развитием основного вещества хряща в опытах *in vitro*.— «Арх. анат.», 1937, т. 17, № 2—3, с. 179—197.
- Румянцев П. П.* Экспериментально-гистологическое исследование сердечной мышцы кошки в возрастном разрезе. Дис. канд. Л., 1953.
- Румянцев П. П.* Своеобразие регенеративных процессов в субэпикардальном слое сердечной мышцы.— «ДАН СССР», 1954, т. 97, № 1, с. 177—180.
- Румянцев П. П.* Реакция миокарда млекопитающих в зависимости от возраста.— «ДАН СССР», 1955, т. 100, № 4, с. 604—603.
- Румянцев П. П.* Доказательство регенерации значительных участков волокон миокарда лягушки после травмы.— «Арх. анат.», 1964, т. 40, № 1, с. 65—74.
- Румянцев П. П.* Синтез ДНК и реактивная гиперплазия мышечных клеток как факторы регенерации миокарда.— «Кровообращение», 1972, т. 5, № 3, с. 27—41.
- Румянцев П. П.* Генетический аппарат миокардиальных клеток и механизм регенерации сердечной мышцы. М. «Медицина», 1973, с. 35—50.
- Румянцев П. П., Жинкин Л. Н.* Рецензия на книгу Л. В. Полежаева, Л. В. Ахабадзе, Н. А. Музлаевой и М. П. Явич «Стимуляция регенерации мышц сердца» (1965 г.).— «Журн. общ. биол.», 1967, т. 28, № 1, с. 122—125.
- Русанов Г. А.* Регенерация кости из костной стружки в эксперименте.— «Вестн. хир.», 1955, № 5, с. 15—23.
- Русанов Г. А.* Замещение поперечных дефектов диафиза бедренной кости костной стружкой в эксперименте.— «Хирургия», 1958, № 2, с. 19—28.
- Савельев В. С., Лопухин Ю. М., Ступин И. В.* Трансплантация сердца в эксперименте.— В кн.: Актуальные проблемы пересадки органов. М., «Медицина», 1969, с. 241—268.
- Саж Н. Н.* Морфологические особенности развития и роста покровных костей свода черепа у человека. Автореф. дис. канд. 1971.

- Самарова В. Исследование потенций регенерационной бласты аксолотля.— «Бюлл. exper. биол.», 1941, № 4, с. 228—231.
- Саргисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение. М., «Медицина», 1970.
- Синицын Н. П. Резекция и пластика желудочков сердца в эксперименте. Сообщение 2. Анализ гистогенеза регенерированной сердечной мышцы собаки.— «Грудная хир.», 1959, № 4, с. 15—18.
- Синицын Н. П. Итоги пятилетней работы над проблемой регенерации мышечной ткани желудочков сердца собаки.— В кн.: Регенерация и клеточное деление. М., «Медицина», 1968, с. 384—389.
- Синицын Н. П. Свободная миграция мышечных клеток сердца собаки.— В кн.: Механизмы регенерации и клеточного деления. М., «Медицина», 1974, с. 157—159.
- Сиповский П. В. Компенсаторные и репаративные реакции костной ткани. Л., «Медгиз», 1961.
- Ситенко М. И. Оперативное лечение местной фиброзной остеоидиострофии экзостозами с пломбировкой костными стружками.— «Ортопед. травматол.», 1935, № 1, с. 557—569.
- Скуба Н. Д. Репаративная регенерация миокарда в условиях экспериментального повреждения сердца методом коагуляции.— «Арх. пат.», 1968, № 9, с. 23—27.
- Скуба Н. Д. Особенности гистогенеза рубца сердечной мышцы в условиях воздействия органо- и видовоспецифической эмбриональной РНК.— Труды I съезда патологоанатомов УССР, «Здоровья», 1974, с. 257—259.
- Стимуляция восстановительных процессов в мышце сердца кроликов при дифтерийном миокардите.— В кн.: Проблемы регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений. Горький. Минздрав РСФСР [Труды Горьковского мед ин-та]. Вып. 32, 1970. с. 19—28. Авт.: Л. В. Полежаев, С. П. Колчин, И. Е. Садокова, Н. И. Латышева и С. Д. Малинована.
- Стимуляция регенерации мышцы сердца у млекопитающих.— «Изв. АН СССР. Серия биол.», 1959, № 1, с. 16—33. Авт.: Л. В. Полежаев, Л. В. Ахабадзе, Н. А. Захарова и В. Л. Мانتьева.
- Стимуляция регенерации мышцы сердца. М., «Наука», 1965. Авт.: Л. В. Полежаев, Л. В. Ахабадзе, Н. А. Музлаева и М. П. Явич.
- Стребков В. С. Опыт применения метода деструкции по Л. В. Полежаеву с целью регенерации кости в области дефекта свода черепа.— В кн.: Условия регенерации органов и тканей у животных. М., 1966. с. 277—281.
- Строева О. Г. Морфогенез и врожденные аномалии глаза млекопитающих. М., «Наука», 1971.
- Студитский А. Н. Современные проблемы регенерации. М., Изд-во «Правда», 1948.
- Студитский А. Н. Восстановление мышц посредством пересадок измельченной мышечной ткани.— «ДАН СССР», 1952, т. 84, № 2, с. 389—392.
- Студитский А. Н. Основы биологической теории регенерации [Труды ин-та морфологии животных АН СССР].— В кн.: Вопросы восстановления органов и тканей позвоночных животных. М., Изд-во АН СССР, 1954, с. 138—157.
- Студитский А. Н. Экспериментальная хирургия мышц. М., Изд-во АН СССР, 1959.

- Студитский А. Н. Учение о регенерации на подъеме.— В кн.: Регуляторные механизмы регенерации. М., «Медицина», 1973, с. 3—11.
- Сулима В. И. Репаративные процессы в миокарде холоднокровных. Дис. канд. Ростов-на-Дону, 1969.
- Сурвилло О. Н., Науменко Е. Г. Пластическое замещение в стенке сердца посредством лиофилизированного миокарда.— «Арх. пат.», 1966, т. 28, № 12, с. 16.
- Токин И. В. Проблемы радиационной цитологии. Л., «Медицина», 1974.
- Тучкова С. Я. Исследование потенций регенерационной бластемы методами трансплантации и автордиографии.— «ДАН СССР», 1973, т. 243, № 6, с. 1217—1220.
- Уманский Э. Е. Исследование регенерации конечности аксолотля при замене внутренних тканей мышцами спины.— «Бюлл. экпер. биол.», 1938, № 4, с. 387—390.
- Фельдман Г. Л. Новые пути в терапии зубов с воспаленной пульпой.— «Сов. стоматол.», 1932, № 4, с. 16—32.
- Филатов Д. П. Удаление и пересадка слухового пузырька у зародышей Bufo.— «Русс. зоол. журн.», 1916, т. 39, с. 27—54.
- Филатов Д. П. Детерминационные процессы в онтогенезе.— «Успехи совр. биол.», 1934, т. 3, № 4, с. 440—456.
- Филиппченко Ю. А. Экспериментальная зоология. М.—Л., «Госмедиздат», 1932.
- (Фриденштейн А. Я.) *Friedenstein A. J.* Humoral nature of osteogenic activity of transitional epithelium.— «Nature», 1962, v. 194 p. 698.
- Фриденштейн А. Я. Экспериментальное внескелетное костеобразование. М., «Медгиз», 1963.
- Фриденштейн А. Я., Лалыкина К. Е. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. М., «Медицина», 1973.
- Хлопин Н. Г. Культура тканей, Л., «Медгиз», 1940.
- Хрущов Н. Г. Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани. М., «Наука», 1969.
- Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск, «Наука», 1972.
- Шимкевич В. М. Биологические основы зоологии. Изд. 5-е. М., «Госиздат», 1923.

- Apeloos, M.* La régénération et les problèmes de la morphogénèse. Paris, Gauthier—Village Co, 1932.
- Agrell I.* Division, growth and differentiation of heart myoblasts in cell cultures.— «Arkiv for Zool.», 1965, v. 16, p. 347—358.
- Barr M. L., Bertram E. G.* A morphological distinction between neurones of the male and female and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis.— «Nature», 1949, v. 163, N 4168, p. 676—677.
- Batelson R. G., Woodrow D. F., Sloper J. C.* Circulating cell as a source of myoblasts in regenerating injured mammalian skeletal muscle.— «Nature (London)», 1967, v. 213, p. 1035—1037.
- Becker R. O.* Regeneration of the ventricular myocardium in amphibians.— «Nature», 1974, v. 248, p. 145—147.
- Bernhard J.* Tierexperimentelle Studien zur Genese der Endometriose.— «Z. f. Geburtshilfe und Gynecol.», 1959, Bd 153, N 2, S. 112—136.

- Bier A. Beobachtungen über Regeneration beim Menschen. — «Dsch. med. Wschr.», 1917, Jahrg. 43, S. 705; 44, S. 929; 45, S. 4.
- Bier A. Über Knochenregeneration, über Pseudoartrosen und über Knochentransplantate. — «Arch. klin. Chirurg.», 1923, Bd 127, S. 1—136.
- (Bodmer C. W.) Бодмер Ч. Современная эмбриология. М., «Мир», 1971.
- Both de N. J. The developmental potencies of the regeneration blastema of the axolotl limb. Diss. Amsterdam, 1969.
- Büring K., Urist M. R. Transfilter bone induction. — «Clin. Orthoped.», 1967, v. 54, p. 235—242.
- Butros J. Action of heart and liver RNA on the differentiation of segments of chick blastoderma. — «J. Embryol. exp. Morph.», 1965, v. 13, p. 119—128.
- Candiolo L. Sulle possibilità di metaplasia epiteliale dei fibrociti negli innesti sottocutanei di mucosa gastrica trattati con blu trypan. — «Lo Sperimentale», 1957, v. 107, p. 209—225.
- Carlson B. M. The regeneration of minced muscle. S. Karger. Basel—München—Paris—London—New York—Sydney, 1972.
- Colucci V. Sulla rigenerazione parziale dell'occhio nei Tritoni. Istogenesi e sviluppo. — «Mem. R. Acad. sci. ist.», Bologna, St. 5, p. 7, 1891.
- Cooper G. W. Induction of somite chondrogenesis by cartilage and notochord: a correlation between inductive activity and specific stayer of cytodifferentiation. — «Develop. Biol.», 1965, v. 12, p. 185—212.
- De Giorgi P. Les potencialités des régénérats chez Salamandra maculosa. Croissance et differentiation. — «Rev. Suisse Zool.», 1924, v. 31, p. 1—52.
- Della Valle P. Studii su rapporti fra differenziazione e rigenerazione: La doppia rigenerazione inversa nelle fratture della zampe di Triton; Analisi della legge di Bateson in relazione ai fenomeni di polarità e di differenziazione. — «Boll. Soc. natur. Napoli», 1913, v. 25, p. 95—161.
- Del Pianti E. Recherche sulla ricostruzione dell'abbozzo del occhio di Rana esculenta dissociato nei suoi elementi. — «Arch. zool.ital.», 1942, v. 30, p. 231—255.
- Didier R., Guyon L. Production de cartilage et d'os, au sein de greffes vivantes et mortes, chez le lapin. — «C. R. Soc. biol.», 1928, v. 98, p. 443—445.
- Dupertius S. M. Actual growth of young cartilage transplants in rabbits: experimental studies. — «A. M. A. Arch. Surg.», 1941, v. 43, p. 32—63.
- Ebert J. D. The formation of muscle-like elements in the chorioallantoic membrane following inoculation of a mixture of cardiac microsomes and Rous sarcoma virus. — «J. exp. Zool.», 1959, v. 142, p. 586—613.
- Eguchi G., Okada T. S. Differentiation of lens tissue from the progeny of chick retinal pigment cells in vitro: a demonstration of a switch of cell types in clonal cell culture. — «Proc. Nat. Acad. Sci. USA», 1973, v. 70, p. 1495—1499.
- Fischer A. Wachstum vom hyalinen Knorpel in vitro. — «Roux. Arch. Entw. mech. Organ.», 1931, p. 125, v. 203—209.
- Fischer A. Biology of tissue cells. N. Y., Hafner, 1946.
- Garber B. B., Moscona A. A. Reconstruction of brain tissue from cells suspensions. I. Aggregations, patterns of cells dissociated

- from different regions of the developing brain.—«Develop. Biol.» 1972a, v. 27, p. 217—234.
- Garber B. B., Moscona A. A. Reconstruction of brain tissue from cells suspensions. II. Specific enhancement of aggregation of embryonic cerebral cells by supernatant from homologous cultures.—«Develop. Biol.», 1972b, v. 27, p. 235—243.
- Goldhaber P. Osteogenetic induction across millipore filters in vivo.—«Science», 1961, v. 133, N 3470, p. 2065.
- Goldzieher M., Makai E. Regeneration, Transplantation und Parabiose, «Ergebn. Allg. Path.», 1913, v. 16, p. 11.
- Goss R. J. Principles of Regeneration. New York and London, Academic Press, 1968.
- Guyénot E., Schotté O. Démonstration de régénération par la méthode de la deviation des troncs nerveux.—«C. R. Soc. Biol.», 1926, v. 94, p. 1050—1052.
- Haberlandt G. Über Zellteilungshormone und ihre Beziehungen zur Wundheilung, Befruchtung, Partenogenesis und Adventivembryonie.—«Biol. Zbl.», 1922, N 4.
- (Hay E. D.) Хэй Э. Регенерация, «Мир», 1969.
- Hayness J., Burnett A. L. Dedifferentiation and redifferentiation of cells in *Hydra viridis*.—«Science», 1963, v. 142, N 3598, p. 1481—1483.
- Heller A. Über die Regeneration des Herzmuskels. — «Ziegl. Beitr. path. Anat.», 1914, Bd 57, S. 223—231.
- Holtfreter J. Nachweis der Induktionsfähigkeit abgeleiteter Keimteile Isolations- und Transplantationsversuche.—«Roux. Arch. Entw.-mech. Organ.», 1933, Bd 128, S. 584—633.
- Huggins C. B. Formation of bone under influence of epithelium of urinary tract.—«Arch. Surg.», 1931, v. 22, p. 377—408.
- (Huxley J. S., de Beer G. R.) Гексли Дж. и де Бер Г. Основы экспериментальной эмбриологии. М.—Л. ОГИЗ — Биомедгиз, 1936
- Inductive substrates for bone formation.—«Clin. Orthop.», 1968, N 59, p. 59—96. Aut.: M. R. Urist, T. A. Dowell, P. H. Hay, B. S. Strates.
- Jaffe D., Feldman M. The formation of hybrid multinucleated muscle fibers from myoblasts of different genetic origin. — «Develop. Biol.», 1965, v. 11, p. 300—317.
- Jonson G. On epithelial formation in subcutaneous transplantation of stomach tissue. — «Acta path. microbiol. Scand.», 1954, v. 35, p. 8—38.
- King E. S. L. Surgery of the heart. London, Edward Arnold, 1941.
- Klose H. Beiträge zur Chirurgie des Herzens und des Herzbeutels. II Die Schussverletzungen des Herzens. — «Arch. klin. Chir.», 1923, Bd 124, S. 210—257.
- Konigsberg I. R. Clonal analysis of myogenesis. — «Science», 1963, v. 140, N 3573, p. 1273—1284.
- Korschelt E. Regeneration und Transplantation. Bd 1. Regeneration. Berlin, 1927.
- Lacroix P. The histological remodelling of adult bone. An autoradiographic study. In bone structure and metabolism.—A Ciba Foundation Symposium. London, Churchill Ltd., 1956, p. 36—44.
- Lacroix P. Osteogénese the induction.—«Bull. Acad. roy. Méd. Belg.», 6 serie, 1959, v. 24, p. 638—661.

- Levander G.* Induction phenomena in the regeneration of striped muscle.—«Arkiv. för Zool.», 1956, v. 8, s. 565—577.
- Levander G.* Phenomena induction in tissue regeneration. Stockholm, Almqvist and Wiksell, 1964.
- Liversage R. A., Lilvamagi L.* Forelimb regeneration in hypophysectomized adult *Diemictylus viridiscens* following organ culture and autoplasmic implantation of the adenohipophysis. — «J. Embryol. exp. Morph.», 2, 1971, v. 26, p. 443—458.
- Locatelli P.* Linfluenza del sistema nervose sui processi rigenerativi. — «Giorn. biol. med. speriment.», 1923, fasc. 4, p. 1—3.
- Locatelli P.* Der Einfluss des Nervensystems auf die Regeneration. — «Roux-Arch. Entw.-mech. Organ.», 1929, Bd 114, S. 686—770.
- Loeffler C. A.* Evidence for the fusion of myoblasts in amphibian embryos. I. Homoplastic transplantation of somite material labelled with tritiated thymidine. — «J. Morph.», 1969, v. 128, p. 403—426.
- Loeffler C. A.* Evidence for the fusion of myoblasts in amphibian embryos. II. Xenoplastic transplantations of somitic cells from anuran to urodele embryos. — «J. Morph.», 1969a, v. 130, p. 491—498.
- Mangold O.* Das Determinationsproblem. III. Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration. — «Erg. Biol.», 1931, Bd 7, S. 193—403.
- Marchand F.* Der Prozess der Wundheilung mit Einschluss der Transplantation. Stuttgart, 1901.
- Mayne R., Abott J., Schiltz J.* Studies concerning the divergence of myoblasts and fibroblast precursor. — «J. Cell Biol.», 1972, v. 55, N 2, Part 2, p. 168a.
- Merrill J. A.* Endometrial induction of endometriosis across millipore filters. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1966, v. 94, p. 780—790.
- Milojevic B. D.* Beiträge zur Frage über die Determination der Regenerate — «Arch. mikros. Anat. Entwicklungsgesch.», 1924, Bd 103, S. 80—94.
- Milojevic B., Grbic N., Vlatovic.* Provocation experimentale du développement local de la crête mediane chez des Tritons. — «C. R. Soc. Biol.», 1926, v. 95.
- Mönckeberg J. G.* Erkrankungen des Myocards und des spezifischen Muskelsystems. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. F. Henke und O. Lubarsch. Bd II. Herz und Gefäße, 1924.
- Morgan T. H.* Regeneration, N. Y., Macmillan, 1901.
- Müller H.* Das Regenerationsvermögen des Süßwasserschwammes, insbesondere Untersuchungen über die bei einer vorkommenden Regeneration nach Dissociation und Reunion. — «Roux Arch Entw.-mech. Organ.», 1911, Bd 32.
- Muscle regeneration in man and the mouse; evidence derived from tissue culture and from the evolution of experimental and surgical injuries in the irradiated and nonirradiated subject.* — In: Regeneration of striated muscle, and myogenesis. A. Mauro, S. A. Shaphiq, A. T. Milhorat, eds. Excerpta Medica, Amsterdam, 1970, p. 157—164. Aut.: J. C. Sloper, R. B. Bateson, D. Hindle, J. Warren.
- Nageotte J.* Formation de pieces squelettiques surnamées—raires provoquées par la présence de greffons morts dans l'Oreille du lapin adulte. — «C. R. Soc. Biol.», 1918, v. 81, p. 113—118.

- Needham A. E.* Regeneration and woundhealing. London, 1952.
- Needham A. E.* Fundamental aspects of normal and malignant growth. W. W. Nowinski, ed. Elsevier, Amsterdam, 1960, p. 588—663.
- Needham J.* Biochemistry and morphogenesis. Cambridge, Univ. Press, 1942.
- Niu M. C., Despande A. K.* The development of tubular heart in RNA-treated post-nodal pieces of chick blastoderm.—«J. Embryol. exp. Morph.» 1973, v. 29, p. 485—501.
- Niu M. C., Mulherkar L.* The role of exogenous heart RNA in development of chick embryo in vitro.—«J. Embryol. exp. Morph.» 1970, v. 24, p. 33—42.
- Oberpriller J. A.* radioautographic analysis of the potency of blastemal cells in the adult newt, *Diemictylus viridiscens*. — «Growth.» 1967, v. 31, p. 251—296.
- Oberpriller J., Oberpriller J. C.* Mitosis in adult newt ventricle.—«J. Cell Biol.» 1971, v. 49, p. 560—563.
- Olivo O. M., Lucchi M. L.* Natura degli elementi fibroblastosimili migranti dagli espianti di miocardio coltivato in vitro. I. Ultrastruttura dell'espianto.—«Poll. Soc. ital. biol. sperim.» 1965a, v. 41, p. 1318—1319.
- Olivo O. M., Lucchi M. L.* Natura degli elementi fibroblastosimili migranti dagli espianti di miocardio coltivato in vitro. II. Ultrastruttura della zona di migrazione.—«Boll. Soc. ital. sperim.» 1965b, v. 41, p. 1320—1324.
- Pritchard J.* Cytological and histochemical study of bone and cartilage formation in rat.—«J. Anat.» 1952, v. 86, p. 259.
- Przibram H.* Experimentale Zoologie. 2. Regeneration. Leipzig und Wien, 1909.
- Przibram H.* Bruchdreifachbildung im Tierreiche.—«Roux. Arch. Entw. mech. Organ.» 1921, Bd 48.
- Ranzi S.* Discussion after Yamada's report. — «J. Cell. Comp. Physiol.» 1962, v. 60, Suppl. 1, p. 63.
- Regeneration in animals.* U. Kiortsis, H. A. Trampusch, eds. North-Holland and Publishing Company. Amsterdam, 1965.
- Regeneration of striated muscle, and myogenesis.* A. Mauro, S. A. Shaphiq, A. T. Milhorat, eds. Excerpta Medica. Amsterdam, 1970.
- Reyer R. W.* Regeneration in the amphibian eye. — In: Regeneration, hrsg von D. Rudnick. Ronald Press, New York, 1962, p. 211—265.
- Reyer R. W.* DNA synthesis and the incorporation of labelled iris cells into the lens during lens regeneration in adult newts.—«Develop. Biol.» 1971, v. 24, p. 533—558.
- Ribbert H.* Über Ruckbildung an Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste.—«Bibl. med. Abt. C.» 1897.
- Robledo M.* Myocardial regeneration in young rat.—«Am. J. Path.» 1956, v. 32, p. 1215—1239.
- Rose S. M.* Regeneration. — In: Physiology of the amphibia. J. A. Moor, ed., 1964, p. 542—562.
- Rose S. M.* Regeneration: key to understanding normal and abnormal growth and development. Appleton—Century — Crofts. Education Division. New York. Meredith Corporation, 1970.
- Schazel J.* Untersuchungen über die Formbildung der Tiere. Teil 1. Auffassungen und Erscheinungen der Regeneration. Berlin, Springer, 1921.

- Schmidt A.* Cellular biology of vertebrate regeneration and repair. Chicago and London. The Univ. of Chicago Press, 1968.
- Schwedefski G.* Entwicklung und Determination der Extremitätenregeneration bei den Molchen.—«Roux' Arch. Entw.-mech. Organ.», 1934, Bd 132.
- (*Selye H.*) Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., «Медгиз», 1960.
- (*Selye H.*) Селье Г. Профилактика некрозов сердца химическими средствами. М., «Медгиз», 1961.
- (*Selye H.*) Селье Г. На уровне целого организма. М., «Мир», 1972.
- Siffert R. S.* Experimental bone transplants.—«J. Bone J. Surg.», 1955, A 37, 3, p. 742—758.
- Strola K.* Regeneration on defects in the calvaria—an experimental study. Helsinki, Mercatorin kirjapaino, 1960.
- Spemann H.* Über Korrelationen in der Entwicklung des Auges.—«Verh. anat. Ges.», 1901, Bd 15, S. 61—79.
- Spemann H.* Das Verhalten von Organismen nach Zerstörung ihrer Struktur.—«Verh. dtsch. Zool. Anz.», 1931, Bd 34.
- Spemann H.* Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin, Springer, 1936.
- Spemann H., Mangold H.* Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation Artfremder Organismen.—«Roux. Arch. Entw.-mech. Organ.», 1924, Bd 100, S. 599—638.
- Steen T. P.* Origin and differentiative capacities of cells in the blastema of the regenerating salamander limb.—«Am. Zool.», 1970, v. 10, p. 119—132.
- Stockdale F. E., Holtzer H.* DNA synthesis and myogenesis. «Exp. Cell Res.», 1961, v. 24, p. 508.
- Stone L. S.* Regeneration of the lens, iris, and neural retina in a vertebrate eye.—«Yale J. biol.», 1960, v. 32, p. 464—473.
- The bone induction principle.* —«Clin. Orthop.», 1967, N 53, p. 243—283. Aut.: M. R. Urist, B. F. Silverman, K. Büding, F. L. Dubuc, J. M. Rosenberg.
- Thornton C. S.* Amphibian limb regeneration.—«Advanc. Morphogen.», 1968, v. 7, p. 205—249.
- Urist M. R.* A morphogenetic matrix for differentiation of bone tissue.—«Calc. Tiss. Res.», 1970, v. 4 (Suppl.), p. 98.
- Urist M. R., McLean H.* Osteogenetic potency and newborn formation by induction in transplants to anterior chamber of eye.—«J. Bone J. Surg.», 1952, v. 34—A, p. 443—470.
- Van Haefen F. F.* Differentiation induced by chorioallantoic grafting of tissue homogenate.—«Acta physiol. Pharmacol. Neerland.», 1958, v. 7, p. 1—34.
- Warthin A. S.* The myocardial lesions of diphtheria.—«J. Infect. Dis.», 1924, v. 35, p. 32—66.
- Weiss P.* Morphodynamik. «Abhandl. Theor. Biol.», 1926, Bd 23.
- Weiss P.* Potenzprüfung am Regenerationsblastem. I. Extremitätenbildung aus Schwanzblastem in Extremitätenfeld bei Triton.—«Roux' Arch. Entw.-mech. Organ.», 1927, Bd 111, S. 317—341.
- Weiss P.* Potenzprüfung am Regenerationsblastem. II. Das Verhalten des Schwanzblastems nach Transplantation der Stelle der Vorder-

- extremitäten bei Eidechsen (*Lacerta*). — «Roux'Arch. Entw.-mech. Organ.», 1930a, Bd 122.
- Weiss P. Entwicklungsphysiologie der Tiere. Dresden und Leipzig, 1930b.
- Weiss P. Principles of development. New York, Holt, 1939.
- Weissman A. Vorträge über Descendenztheorie. Bd II. Jena, 1902.
- Wülcken D. E. L., Shorey C. D., Elkens E. Ultrastructural evidence for regeneration of heart muscle cells after experimental myocardial infarction. — «Lancet», 1970, N 7622, p. 21—23.
- Wilson H. V. On some phenomena of coalescence and regeneration in sponges. — «J. exp. Zool.», 1907, v. 5.
- Wilt F. F., Stolz T. The reaction of the chorionallantoic membrane to skeletal muscle homogenates. — «Exp. Cell Res.», 1962, v. 17, p. 189—192.
- (Wolff E.) Вольф Э. Специфические межтканевые взаимодействия в органогенезе. — «Арх. анат.», 1971, т. 60, № 1, с. 16—27.
- Wolff G. Entwicklungsphysiologische Studien. I. Die Regeneration der Urodelenlinse. — «Roux'Arch. Entw.-mech. Organ.», 1895, Bd 1, S. 380—390.
- Yamada T. Cellular and subcellular events in Wolffian lens regeneration. — «Carr Top. Develop. Biol.», 1967, v. 2, p. 247—283.
- Yamada T. Control mechanism in cellular metaplasia. — In: Cell Differentiation. Proceedings of the 1st. International Conference of Cell Differentiation. R. Harris, P. Allin and D. Viza, eds. Munksgaard, Copenhagen, 1972, p. 56—60.

Regeneration by Induction POLEZHAEV L. V.

The monography summarizes experimental results obtained by author and other biologists which have allowed to establish a new regeneration means or mechanism—regeneration by induction in mammalian animals. Thus, it is possible now to add one more, previously unknown means or mechanism of regeneration to those known already morphallaxis and epimorphosis (T. Morgan, 1901) as well as the phenomenon of «regeneration hypertrophy». It has been established that organ and tissue regeneration in adult mammals may be based not only growth and reorganization but also on induction which is similar to embryonal induction.

The book reports the data obtained in the experimental study of regeneration of skull vault bones, dental tissues and cardiac muscles in mammals. The book contains some completely new data obtained recently using autoradiography and diffusion cameras. In general methods of experimental morphology, histology, surgery and cytology have been employed in the investigation. It is shown that upon experimental regeneration by induction of some organs which do not regenerate their damages in mammalian animals under ordinary conditions, it is possible to establish inducing factors, their nature, cellular sources of the responding material, its characters as well as the induction conditions.

The monography is of interest for regeneration teaching, experimental morphology, embryology, histology, cytology and pathological anatomy.

Contents

Preface	3
Introduction	5
<i>Chapter I. Regeneration by induction of skull vault bones</i>	11
<i>Chapter II. Regeneration by induction of dental tissues . .</i>	42
<i>Chapter III. Regeneration by induction of cardiac muscles .</i>	55
<i>Chapter IV. Analysis of regeneration by induction</i>	140
Bibliography	165

Оглавление

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Регенерация путем индукции костей черепа . . .	11
Исходные предпосылки исследования	11
Аллотрансплантация эмбриональных закладок черепа . . .	12
Сдвигание обломка черепной кости	13
Направленное изменение обмена веществ	13
Метод деструкции	13
Метод деструкции в эксперименте и клинике	16
Обнаружение явления регенерации путем индукции	18
Анализ природы индуктора регенерации кости	27
Происхождение реагирующего материала	31
Роль твердой мозговой оболочки	34
Отличие предлагаемых данных от предшествующих	37
Достоверность данных о регенерации путем индукции кости черепа и возможность их практического использования . .	40
Заключение	41
Глава II. Регенерация путем индукции ткани зуба . . .	42
Восстановление ткани зуба методом деструкции	42
Регенерация путем индукции ткани зуба	47
Заключение	53
Глава III. Регенерация путем индукции мышцы сердца . .	55
Представление о невозможности регенерации мышцы сердца	55
Данные о возможности регенерации мышцы сердца	57
Способ регенерации миокарда	63
Литературные данные об индукции мышц	67
Собственные данные по индукции мышц	71
Опыты по индукции мышц миокарда	81
Индукция мышц в миокарде	87
Дальнейшие опыты по индукции мышц в миокарде	95
Новообразование мышечных волокон и стимуляция восстано- вительных процессов при дифтерийном миокардите у кроли- ков	103
Результаты эксперимента	105
Источники новообразования мышц (авторадиографическое исследование)	110
Источники новообразования мышц в миокарде (анализ по по- ловому хроматину)	115
Новообразование скелетных мышц в опытах с диффузионны- ми камерами	119
Результаты эксперимента	120
Новообразование сердечно-мышечных структур в опытах с диффузионными камерами	127
Заключение	135

Глава IV. Анализ регенерации путем индукции	140
Способы, или механизмы, регенерации	140
Другие случаи регенерации путем индукции	145
Отличие регенерации путем индукции от индукции вообще	145
Установлена ли регенерация путем индукции при других способах восстановления?	147
Регенерация путем индукции и индукция регенерации	150
Эволюция способов регенерации	151
История открытия регенерации путем индукции	154
Формула явления регенерации путем индукции у млекопитающих	158
Значение установления регенерации путем индукции	158
Литература	165

ИБ № 936

Полежаев Лев Владимирович

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПУТЕМ ИНДУКЦИИ

Редактор Ю. А. Коробко

Художественный редактор Л. С. Бирюкова

Корректор Л. В. Кудряшова

Техн. редактор З. А. Савельева

Обложка художника В. С. Сергеевой.

Сдано в набор 3/XI 1976 г. Подписано к печати 13/IV 1977 г. Формат бумаги 84×108¹/₁₆ 5,75 печ. л. (условных 9,66 л.) 9,95 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Тираж 3000 экз. Т-09003. МН-71. Заказ 6517. Цена 1 р. 58 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Типография издательства «Горьковская правда».

1 р. 58 к.

МЕДИЦИНА • 1977

BRITISH

LIBRARY

OF THE

PARLIAMENT

AT WESTMINSTER

1847

1848

1849

1850

1851

1852

1853

1854

1855

1856

1857

1858

1859